

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N°

444

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

LE POUVOIR ANTITRYPTIQUE
DU SÉRUM SANGUIN

PAR

Henri STÉVENIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 22 septembre 1880 à Pacy-sur-Eure (Eure)

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1 Rue Casimir-Delavigne et 12, Rue Monsieur-le-Prince

1911

144

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1911

THÈSE

N°

444

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

LE POUVOIR ANTITRYPTIQUE
DU SÉRUM SANGUIN

PAR

Henri STÉVENIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 22 septembre 1880 à Pacy-sur-Eure (Eure).



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE ET SCIENTIFIQUE

JULES ROUSSET

1 Rue Casimir-Delavigne et 12, Rue Monsieur-le-Prince

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....
Professeurs.....

M. LANDOUZY.
MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales.....	ACHARD.
Pathologie médicale.....	WIDAL.
Pathologie chirurgicale.....	DEJERINE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE
Histologie.....	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.....	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	HARTMANN.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	MARFAN.
Médecine légale.....	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée.....	CHAUFFARD.
Clinique médicale.....	ROGER.
Maladies des enfants.....	GILBERT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	HAYEM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEBOVE
Clinique des maladies du système nerveux.....	LANDOUZY
Clinique chirurgicale.....	HUTINEL.
Clinique ophtalmologique.....	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GAUCHER.
Clinique d'accouchements.....	X ..
Clinique gynécologique.....	DELBET.
Clinique chirurgicale infantile.....	QUENU.
Clinique thérapeutique.....	RECLUS.
	SEGOND.
	de LAPERSONNE.
	ALBARRAN.
	BAR.
	PINARD.
	Ribemont-Dessaignes.
	POZZI.
	KIRMISSON.
	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.			
BALTHAZARD.	DESGREZ.	LENORMANT.	PROUST.
BERNARD.	DUVAL (P.).	LEQUEUX.	RATHERY.
BRANCA.	GOUGEROT.	LERI.	RETFERER.
BRINDEAU.	GREGOIRE.	LOEPER.	RICHAUD.
BROCA (A.).	GUENIOT.	MACAIGNE.	ROUSSY.
BRUMPT.	GUILLAIN.	MAILLARD.	ROUVIERRE.
CAMUS.	JEANNIN.	MORESTIN.	SCHWARTZ.
CARNOT.	JOUSSET (A.).	MULON.	SICARD.
CASTAIGNE.	LABBE M.).	NICLOUX.	TERRIEN.
CHEVASSUS.	LANGLOIS.	NOBECOURT.	TIFFENEAU.
CLAUDE.	LAIGNEL-LAVASTINE.	OKINCZYC.	ZIMMERN.
COUVELAIRE.	LECENE.	OMBREDANNE.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

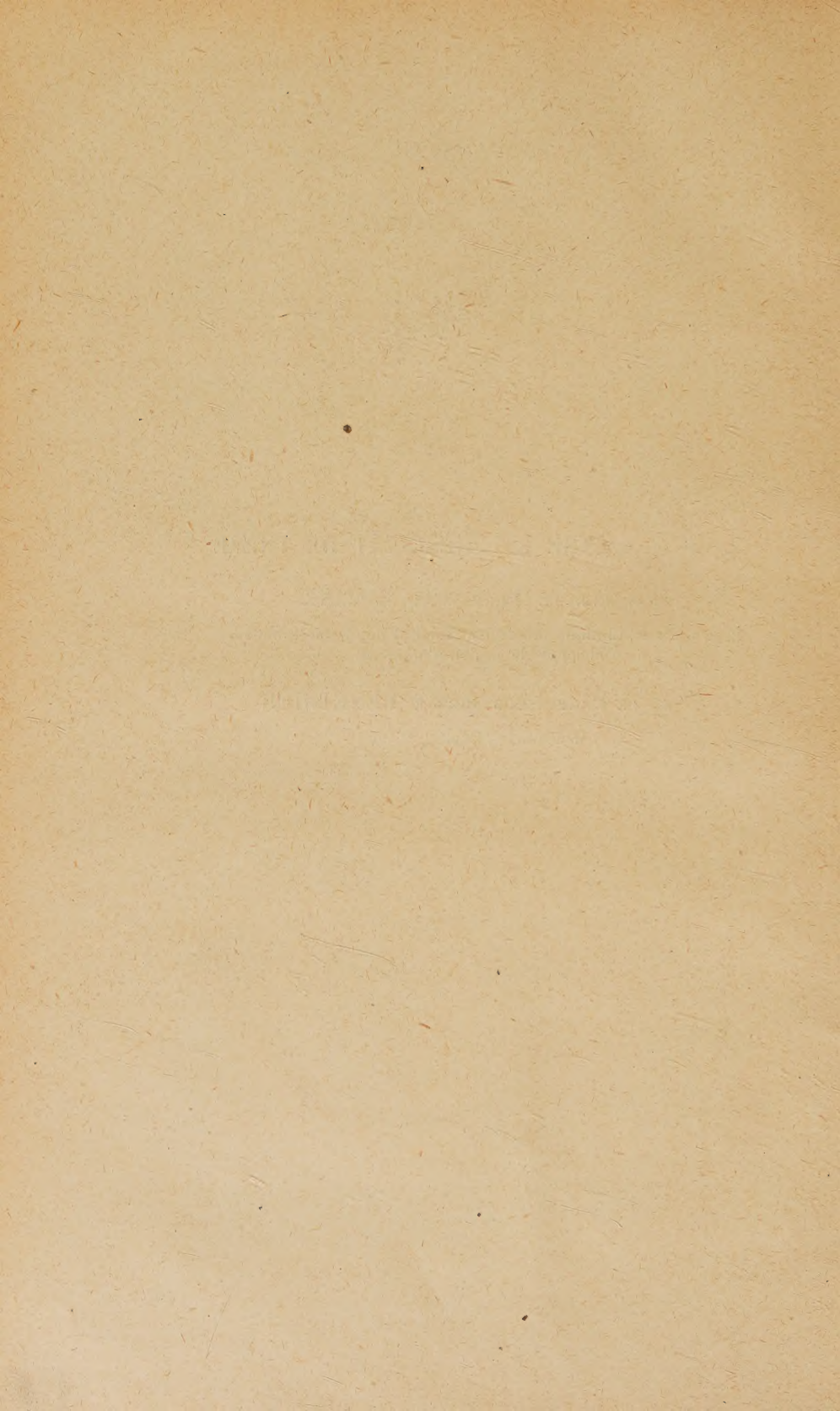
A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HUTINEL

Professeur de Clinique infantile à l'Hôpital des Enfants malades
Officier de la Légion d'honneur.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MENETRIER

Médecin de l'Hôpital Tenon



A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE

1900. M. LE PROFESSEUR BERGER (*in memoriam*).

— M. LE DOCTEUR LYOT (*in memoriam*).

EXTERNAT

1901-1905. M. LE PROFESSEUR GUYON

— M. LE PROFESSEUR ALBARRAN.

— M. LE PROFESSEUR GAUCHER.

— M. LE DOCTEUR MILIAN.

— M. LE PROFESSEUR HUTINEL.

— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOBÉCOURT.

INTERNAT PROVISOIRE

1905-1907. M. LE DOCTEUR APERT.

— M. LE DOCTEUR G. BROUARDEL.

— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MACAIGNE.

— M. LE DOCTEUR AUCLAIR.

INTERNAT

1907-08. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ THIROLOIX.

— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉON BERNARD.

— M. LE DOCTEUR PISSAVY.

1908-09. M. LE PROFESSEUR HAYEM.

— M. LE DOCTEUR Marcel LABBÉ.

— M. LE DOCTEUR CASTAIGNE

— M. LE DOCTEUR BENSAUDE.

1909-10. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. TEISSIER.

— M. LE DOCTEUR GUILLEMOT.

1910-11. M. LE DOCTEUR APERT.

— M. LE DOCTEUR GANDY.

— M. LE PROFESSEUR HUTINEL.

— M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOBÉCOURT.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

M. LE DOCTEUR DOMINICI.

M. LE DOCTEUR ACHALME

Travail des services et laboratoires du PROFESSEUR HUTINEL (Clinique des Enfants malades), du PROFESSEUR AGRÉGÉ TEISSIER (Hôpital Claude Bernard), du DOCTEUR APERT (Hôpital Andral), du DOCTEUR ACHALME (Laboratoire Colonial du Muséum)

INTRODUCTION

La trypsine possède des propriétés digestives sur les substances albuminoïdes telles que la fibrine, l'albumine de l'œuf, le lait. Et cependant il suffit d'ajouter au mélange d'albumine et de ferment une faible quantité de sang ou de sérum sanguin pour empêcher la digestion. L'action de la trypsine paraît ainsi neutralisée par le sérum qui manifeste un *pouvoir antitryptique*.

Un grand nombre de travaux ont été faits sur ce sujet et on a cherché à déterminer les causes et les modalités de ce phénomène. Il a paru à nombre d'auteurs que ces variations dans les états physiologiques et pathologiques pouvaient présenter un intérêt en vue de l'application au diagnostic et au pronostic de certaines formes morbides.

Nous avons tenté de classer et de résumer ces travaux, guidé et encouragé par les conseils de nos maîtres, MM. Achalme et Castaigne, afin de présenter un exposé d'ensemble de la question, travail qui n'existait pas encore à notre connaissance.

Nous avons tout d'abord entrepris de vérifier les travaux antérieurs.

Nous avons constaté qu'il y avait dans les résultats des auteurs de notables discordances et sur la manière

de procéder à la recherche de la réaction, et sur l'intérêt qu'elle pouvait présenter.

Il nous a paru que ces contradictions tenaient en grande partie à des imperfections de technique et que nous pouvions dans une certaine mesure les faire disparaître grâce à l'emploi d'une technique nouvelle que nous avons utilisée et dont nous avons récemment, avec M. Achalme, exposé les avantages.

Sur bien des points, étant donné l'étendue de la question, notre travail de vérification est resté incomplet.

Cependant les résultats obtenus nous ont semblé présenter une constance suffisante pour donner confiance dans l'utilisation clinique de la réaction. La concordance des faits est telle que l'on peut considérer qu'il ne s'agit pas d'un phénomène banal, sans importance spéciale, mais d'une réaction biologique dont les variations subissent des influences bien déterminées.

Nous pensons que le pouvoir antitryptique du sérum est la manifestation de propriétés encore imprécises mais se rapprochant des phénomènes si obscurs qui ont trait à la défense de l'organisme dans les processus de l'*Immunité* naturelle ou acquise.

Les travaux de Bordet, d'Ehrlich, de Morgenroth, pour ne citer que quelques noms, nous ont montré que l'organisme réagit contre la pénétration de substances étrangères par la production de substances encore insuffisamment déterminées sinon par leurs actions : les *anticorps*, dont la formation est suscitée par des agents multiples et éventuellement pathogènes, jouant le rôle d'*antigènes*.

On connaît la réaction de Bordet-Gengou et les applications déjà nombreuses qui en ont été faites dans diverses formes morbides. La recherche du pouvoir antitryptique procède d'une manière analogue en tenant compte des propriétés en présence.

Si ce pouvoir antitryptique est un anticorps il faut préciser quel est l'antigène dont il vient révéler la présence dans l'organisme.

C'est un point important auquel nous avons apporté une attention particulière, comme on le verra ultérieurement.

En résumé, nous nous sommes efforcés d'une part de préciser la technique et de la rendre accessible à l'exploration clinique et d'autre part de rechercher les causes qui déterminent les variations du pouvoir antitryptique. L'examen d'un grand nombre de sérums appartenant à des sujets atteints d'affections très diverses nous a permis de constater la valeur de la réaction qui n'apparaît que dans des conditions bien spéciales.

CHAPITRE PREMIER.

HISTORIQUE.

Claude Bernard avait déjà signalé l'absence d'action du suc pancréatique sur la viande crue.

En 1887, Hammarsten (1) montra le premier une action antifermentative du sérum : le sérum de cheval empêche le ferment de coaguler le lait.

Hildebrandt en 1893 produisit expérimentalement un antiferment. Injectant à plusieurs reprises de l'émulsine chez un lapin, il détermina chez cet animal la production d'antiémulsine.

Morgenroth obtient la formation d'anti-présure par injection de présure.

En 1894 Fermi, Fermi et Pernossi en 1897, établissent l'existence d'un pouvoir antitryptique du sérum (2).

Cette étude est poursuivie la même année par Camus et Gley, Pugliesi et Coggi, Hahn.

Mesnil, en 1901, étudie le pouvoir antifermentatif du sérum contre la protéase des actinies. Le même auteur avec Mouton, en 1903, obtient un résultat semblable avec l'amibodiastase.

Un important mémoire d'Achalme (1901) met en évi-

(1) HAMMARSTEN. *Maly's Jahresbericht*, t. XVII, p. 160, 1887.

(2) D'après un article récent de Launois. *Bull. Inst. Past.* 15 avril 1911, la première démonstration serait due à Schnappaut et Nasse. 1888

dence la possibilité d'exalter par immunisation le pouvoir antitryptique du sérum chez le cobaye et étudie les propriétés de l'antitrypsine chez l'animal neuf et vacciné.

Delezenne, en 1903, montre par une suite d'expériences qu'il faut distinguer de l'action antitryptique du sérum l'action antikinase ; le sérum agissant surtout contre la kinase ; il obtient des résultats contredisant ceux de Glaessner qui avait cru pouvoir admettre une spécificité de l'action du pouvoir antitryptique contre les trypsines provenant de la même espèce animale.

Ascoli et Bezzola, la même année, confirment les vues de Delezenne au sujet de l'action beaucoup plus antikinase qu'antitryptique ; ils montrent l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum dans la pneumonie.

Sellier, en 1905, étudie le pouvoir antitryptique du sérum des animaux inférieurs.

En 1906-1907, Müller et Jochmann, Kolaczek et Wiens firent des recherches sur le ferment protéolytique du pus signalé déjà en 1890 par Achalme (mémoire à l'Académie de médecine pour le prix Portal). Ils constatent une action inhibitrice du plasma et du sérum sur le ferment du pus semblable à celle que l'on obtient sur la trypsine.

Wiens recherche le pouvoir antitryptique dans diverses affections ; il croit pouvoir conclure qu'il est augmenté dans les affections tuberculeuses et diminué dans les maladies septiques.

A partir de 1908 les recherches ont été dirigées dans un sens particulier à la suite de Brieger et Trebing qui trouvèrent le pouvoir antitryptique accru dans le cancer. On cherche à mettre en évidence la fréquence de

son augmentation dans cette affection, de manière à en faire un signe diagnostic des tumeurs malignes.

Cependant, ces auteurs eux-mêmes n'avaient pas tardé à observer que dans de nombreuses affections, le pouvoir antitryptique était accru, mais ils crurent remarquer que cette réaction s'observait dans les maladies avec dénutrition, avec cachexie.

Ils en firent une réaction de cachexie.

Cette hypothèse admise par Herzfeld, Braunstein, Brenner, Eisner s'appuie également sur les expériences de Fürst (1909) qui faisant jeûner des cobayes observe une augmentation du pouvoir antitryptique du sérum parallèle à la diminution du poids.

Bergmann et Meyer contrairement aux auteurs précédents déniaient que la cachexie ait un rôle dans la réaction.

Ambard (1908) avait considéré l'accroissement du pouvoir antitryptique du sérum des cancéreux comme en rapport avec une augmentation de la sécrétion pancréatique liée à l'aepsie.

Cette hypothèse est contredite par les recherches de Schlecht et Wiens (1909).

En 1909-1910 de nombreux travaux ont encore été publiés sur le pouvoir antitryptique du sérum. Citons pour le cancer ceux de Hort, Eisner, Richard Weil, Hugh Wansey Bayly et un important travail de J. Ch. Roux et Savignac (déc. 1910). Pour le cancer et d'autres affections ceux de Widal et Poggenpohl, de Weinberg.

Landois, trouvant une réaction positive chez les cancéreux et dans les affections suppuratives avait considéré

la réaction comme due à une destruction exagérée des leucocytes.

C'est pour la majorité des faits à cette opinion que se range Poggenpohl.

Reuss, Lust étudient le sérum des nourrissons, Gräfenberg, Becker, celui de la femme enceinte.

Meyer (1910) fait une étude des conditions de production de la réaction antitryptique et croit pouvoir rejeter l'action antikinasique. Finzi étudie chez l'animal le pouvoir antitryptique dans certaines affections, dans la tuberculose en particulier, et ses résultats sont intéressants par la corrélation que l'on peut établir avec les faits observés chez l'homme.

Tels sont les principaux travaux publiés sur la question, nous citerons les autres au cours de cette étude.

CHAPITRE II

TECHNIQUES

Le rôle de la technique pour l'étude des réactions humérales est capital.

Si elle peut être sans inconvénient très compliquée pour des recherches purement subjectives destinées à l'étude d'un problème physiologique ou pathologique pris en lui-même, il n'en est pas de même pour la question qui nous occupe. Les résultats obtenus paraissant susceptibles, dans une certaine mesure, de venir appuyer la clinique, il était nécessaire d'avoir une technique qui joigne à l'exactitude des résultats la simplicité sans laquelle toute application clinique reste illusoire.

Nous croyons être parvenus à résoudre cette difficulté par l'emploi d'une méthode dont nous avons récemment publié la technique avec M. Achalme.

Les méthodes employées pour la détermination du pouvoir antitryptique du sérum consistent toutes à mettre en présence le ferment digestif et une substance susceptible d'être digérée.

L'addition de quantités plus ou moins considérables de sérum mesure l'activité empêchante de ce sérum.

On peut également se servir de quantités constantes de sérum et faire varier la trypsine.

Sérum à examiner.

On peut recueillir le sang soit par ponction veineuse, soit par ventouse scarifiée. Après coagulation et expulsion du sérum, on décante celui-ci ; s'il contient quelques globules rouges, on les élimine par centrifugation.

On peut employer de suite le sérum ou le conserver à la glacière pour le lendemain. Le pouvoir antitryptique augmentant pendant la période digestive d'après Glaessner, Zunz, Poggenpohl, il serait préférable de recueillir le sang à jeun. Poggenpohl ne considère pas la différence comme très considérable et recommande cette précaution seulement dans les cas douteux. Nous n'avons pas observé de variations en relation avec la période digestive ou avec l'alimentation du sujet.

Agent protéolytique.

On a employé comme agent protéolytique la trypsine pancréatique ou leucocytaire ; nous verrons en étudiant l'antigène de l'« antitrypsine » que ces deux ferments ont des propriétés très analogues, même identiques comme Achalmé l'avait montré en 1899 et comme l'ont définitivement établi les travaux ultérieurs de Erben (77), Müller et Jochmann (168) Kantorowicz, Opie, Fiesinger et P. L. Marie (89).

FERMENT PROTÉOLYTIQUE DES LEUCOCYTES

Müller et Jochmann ont employé le pus ayant subi une autolyse de douze heures, Wiens l'extrait dans une solu-

tion à 4 % de toluol ou ferment protéolytique des leucocytes commercial (Leucoferment).

Fiessinger et P. L. Marie extraient ce ferment par le procédé classique : précipitation par l'alcool, dissolution dans la glycérine diluée et reprecipitation par l'alcool. Le ferment desséché est repris ensuite par l'eau.

L'emploi du ferment des leucocytes était indispensable pour montrer son rôle dans la réaction, l'identité des résultats obtenus avec ce ferment et avec la trypsine doit faire préférer l'emploi de celle-ci plus maniable, plus facile à se procurer.

TRYPSINE PANCRÉATIQUE

La plupart des auteurs se sont servis de trypsine pancréatique ; soit de suc pancréatique, soit des macérations de pancréas ou de la pancréatine commerciale.

Pour recueillir le suc pancréatique, on peut faire la fistule de Pawlow, opération délicate et qui nécessite les conditions d'une véritable intervention chirurgicale, ou, plus simplement, recueillir pendant quelques heures le suc pancréatique qui s'écoule après injection intraveineuse de secrétine (1) suivant la technique indiquée par Bayliss et Starling.

Après avoir endormi l'animal avec le chloralose, on pratique la laparotomie ; il est préférable, pour éviter le contact avec le suc intestinal, de couper le canal de Wirsung en dehors du duodénum. On y fait pénétrer

(1) Secrétine. Macération de la muqueuse duodénale et de la portion supérieure de la muqueuse jéjunale coupée en fins morceaux, dans l'acide chlorhydrique à 4 ou 5 %. Après filtration et ébullition on injecte 1 cc. du liquide dans les veines. L'injection est répétée à plusieurs reprises.

une canule et on recueille dans des tubes stériles le suc pancréatique qui s'écoule. Il peut être avantageux si l'on craint que le suc n'ait été contaminé au cours des manipulations de le filtrer sur bougie ainsi que le recommande Delezenne.

On obtient ainsi des quantités variables de suc pancréatique inactif sur les albumines (Camus et Gley, Delezenne). On peut le rendre actif, le « kinaser » avec de la macération intestinale. (Entérokinase de Pawlow et Schepowalnikoff.

C'est le meilleur procédé pour étudier isolément l'action antikinase et l'action antitryptique du sérum. On a ainsi un produit plus comparable dans lequel on peut modifier à volonté la valeur de la trypsine et celle de la kinase.

La macération aqueuse de pancréas employée fraîche est inactive. Utilisée au bout de quelques jours elle jouit de propriétés digestives probablement à cause des leucocytes que contient l'organe.

Il en est de même des pancréatines ou trypsines commerciales. Celles-ci sont préparées en précipitant par l'alcool le ferment dissous par macération de pulpe de pancréas de porc dans la glycérine. Ce précipité est lavé à l'alcool et desséché dans le vide sulfurique.

Les auteurs allemands et Poggenpohl en France se sont servis d'une émulsion aqueuse de trypsine à 1 % de la marque C. A. F. Kahlbaum. Il faut par ce procédé bien secouer le mélange pour obtenir une émulsion homogène.

L'émulsion doit être fraîche car elle perdrait beaucoup

de son activité en trois ou quatre jours, même à la glacière.

Marcus et Landois ont remplacé l'émulsion aqueuse par un extrait glycéринé qui, suivant Marcus (155), se conserverait indéfiniment. Il ajoute 0 cc. 1, de trypsine à 10 cc. d'un mélange à parties égales de glycérine et d'eau, porte l'émulsion à l'étuve à 55° une demi-heure, puis filtre.

Il obtient ainsi un liquide transparent, incolore, de réaction faiblement alcaline, d'odeur aromatique peu prononcée.

Poggenpohl remarque que le pouvoir tryptique de ces extraits est variable ; l'extrait glycéринé donne en outre des godets beaucoup moins nets sur les milieux solides à digérer que les solutions aqueuses.

L'attention des auteurs ne nous paraît pas avoir été suffisamment attirée sur la nécessité de se servir d'une trypsine d'une activité connue.

La plupart des auteurs ne donnent le plus souvent que l'indication d'une marque de trypsine suivie de la proportion de substance mélangée à l'eau. On ne peut évidemment lorsqu'il s'agit d'une diastase se contenter d'un procédé aussi insuffisant. Nous rapporterions volontiers à cette cause d'erreur l'augmentation du pouvoir antitryptique signalée par certains auteurs chez des sujets normaux, résultat erroné et susceptible de jeter le discrédit sur la méthode.

Nous avons, en collaboration avec M. Achalme (3), évité cette cause d'erreur en titrant notre trypsine non par son activité digestive, ce qui serait dans l'espèce insuffi-

sant, mais d'après l'action empêchante qu'elle subit de la part des sérums normaux.

La description du titrage de la trypsine sera mieux placée avec l'exposé de notre technique personnelle.

Nous dirons cependant, dès maintenant, comment nous préparons notre trypsine. Nous suivons simplement la technique autrefois employée par Achalme (6) dans ses recherches sur la vaccination des cobayes contre la trypsine.

Une pancréatine de marque française, (les marques allemandes ne sont pas plus actives) de fabrication récente, est mise à macérer 24 heures, au titre de 5 pour 100 (ou 8 à 10 % si la pancréatine est peu active), dans l'étuve à 37°. Quelques gouttes d'essence de moutarde dans le bouchon d'ouate du ballon empêchent le développement microbien sans nuire à la diastase.

La macération est ensuite filtrée sur papier de manière à séparer les substances insolubles, puis stérilisée par filtration sur bougie et répartie, soit en tubes stériles, soit en ampoules stériles que l'on ferme à la lampe.

On a ainsi un liquide jaune, citrin, tout à fait limpide, qui se conserve admirablement à l'obscurité.

Au bout de plusieurs mois la diminution de son activité est encore peu marquée et nous en avons employé qui était conservé en ampoules dans une armoire sans précautions spéciales et dont l'activité digestive était encore très notable après deux ans.

Il est donc parfaitement inutile d'utiliser une émulsion extemporanée, il faut préparer d'assez grandes quan-

tités de solution aqueuse de trypsine pour n'avoir pas besoin de faire de fréquents titrages.

Naturellement, après plusieurs mois d'usage, il est prudent de vérifier si l'activité de la solution n'a pas diminué.

Substance digérée.

Un grand nombre de substances ont été employées dans ce but. Les réactions chimiques étant peu à la portée des cliniciens, on a surtout employé celles dont la digestion était facile à apprécier à la vue. Aussi ne ferons-nous que citer la méthode de la conductibilité électrique (Golla) celle de la viscosité (Golla, Bayly); la méthode chimique (Hort).

FIBRINE. — La fibrine, lavée soigneusement, bien hachée, est placée en quantités égales dans des tubes à essai, on y ajoute les quantités nécessaires de trypsine et de sérum.

La méthode colorimétrique de Grützner et de Gehrig emploie également la fibrine : on prépare la fibrine par battage du sang, on la lave et on la colore par immersion dans une solution de rouge de Magenta ou de Magdala. On la lave à l'eau jusqu'à ce que celle-ci n'emporte plus de matière colorante, on la conserve dans la glycérine. On mesure l'activité de la trypsine par la quantité du colorant mis en liberté.

ALBUMINE. — L'on pèse sans dessiccation des petits cubes d'albumine coagulée par la chaleur. A ces petits cubes de même poids, on ajoute la trypsine et le sérum.

Au bout du temps voulu, on pèse l'albumine non dissoute.

Le tube de *Mett* a été très employé par les physiologistes. C'est un tube de verre de 1 à 2 millimètres de diamètre, que l'on remplit de blanc d'œuf coagulé ultérieurement par la chaleur. On le partage en portions égales que l'on introduit dans le mélange trypsine et sérum. On mesure en s'aidant d'une loupe, la hauteur digérée. Le tube de *Mett* a servi à Yamamouchi dans ses recherches sur le pouvoir antitryptique. Il faut remarquer qu'une quantité considérable de ferment et une durée assez longue sont nécessaires pour la digestion des cubes d'albumine.

Pour le tube de *Mett*, il est assez difficile de noter avec précision les résultats car la digestion ne s'arrête pas nettement ; une certaine portion de la colonne d'albumine est transparente, la digestion y débute. De plus, il est difficile d'obtenir des tubes absolument égaux et suivant que le tube reste horizontal ou vertical, qu'il a été agité ou non, les résultats peuvent varier.

Fiessinger et P. L. Marie (89) ont employé pour l'étude du ferment protéolytique des leucocytes le blanc d'œuf coagulé en plaques de Pétri. On peut l'utiliser comme on le fait pour le sérum coagulé dans la méthode de Marcus que nous étudions plus loin et il ne serait pas passible des mêmes objections (alcalinité variable du sérum, traces d'antiferment) mais il partage les inconvénients inhérents aux milieux solides.

GÉLATINE. — Ascoli et Bezzola mettaient dans des tubes à essai des quantités égales de gélatine, la trypsine

était ajoutée en quantité égale dans tous les tubes, et ils faisaient varier les proportions du sérum dilué du malade. Après 2 h. 1/2 de séjour à l'étuve à 37° on portait les tubes à la glacière ; ceux sur lesquels la trypsine avait agi, restaient liquides. Pour Fermi, la diastase qui liquéfie la gélatine serait identique à la trypsine.

D'autres auteurs objectent que le processus qui rend la gélatine incoagulable est très complexe et ne dépend pas uniquement des rapports du ferment et de l'antiferment.

SÉRUM. — (*Méthode de Marcus ou de Brieger et Trebing*).

Le sérum coagulé a été employé par de nombreux auteurs : Müller et Kolacsek, Marcus (154), Brieger et Trebing en Allemagne, Rich. Weil en Amérique, Poggenpohl, Weinberg, Finzi en France.

On emploie comme milieu réactif des plaques de sérum coagulé de Lœffler.

Le sérum de bœuf est mélangé pour trois parties à une partie de bouillon ordinaire glucosé à 1 %.

Le sérum ne doit pas être trop alcalin et il faut le rejeter lorsqu'un cent. cube de sérum neutralise plus de 0, cc 1 d'Hel décinormal.

Le sérum est coulé en plaques de Petri et coagulé par chauffage à 85°, 90°. On laisse ensuite ces plaques à la température du laboratoire 3 à 5 jours avant l'usage.

Il ne faut pas employer des plaques de plus de 7 jours et seulement celles qui ont une surface absolument lisse et assez résistante pour que le fil de platine n'y laisse pas de traces.

Il faut éviter que l'eau de condensation ne tombe à la surface du sérum sans quoi la trypsine diffuserait à ce niveau.

Pour obvier à cet inconvénient on essuie avec du papier filtre l'eau qui se dépose à l'intérieur du couvercle.

Ces plaques étant ainsi préparées, voici comment on pratique l'expérience :

Une goutte de sérum est mélangée avec des quantités croissantes de trypsine (solution fraîche de trypsine Kahlbaum à 1 %) dans des tubes ou des godets de porcelaine. On mélange une goutte de sérum et une de trypsine, une de sérum et deux de trypsine, et ainsi de suite jusqu'à huit gouttes, puis dix, douze, quinze, vingt de trypsine.

Les douze mélanges sont agités et on prélève de chaque six à huit anses de platine qui sont portées à la surface des plaques ; une goutte de trypsine non mélangée au sérum sert de témoin. Les boîtes de Pétri sont portées à l'étuve réglée à 50°, 53° ou 55° suivant les auteurs.

On note les résultats après 18 à 20 ou 31 heures. Des précautions sont prises pour éviter la contamination que la température employée rend peu à craindre.

Si le premier godet visible correspond à la dilution d'une goutte de sérum pour quatre de trypsine, l'index antitryptique sera 1 : 3. Une goutte de sérum a neutralisé trois gouttes de trypsine.

Richard Weil fait remarquer que d'après ses expériences la température et le temps pendant lequel la trypsine et le sérum restent mélangés jouent un rôle considéra-

ble, il faut donc par une technique appropriée éviter ces causes d'erreur.

Cette méthode nous paraît critiquable à divers points de vue :

Achalme (6) avait constaté qu'à la température de coagulation du sérum l'antiferment n'a pas tout à fait disparu, il n'est complètement détruit que par l'ébullition.

Erben (77) a fait la même critique à la méthode de Marcus et Baer (15) pense que l'on peut expliquer par l'imperfection de la technique de l'emploi des sérums coagulés : l'alcalinité variable, les traces d'antiferment, l'échec des recherches entreprises pour montrer la présence de ferments des globules blancs de certaines espèces animales (Rongeurs).

Nous ajouterons que si l'antiferment persistant dans ces sérums ne variait que dans les mêmes proportions, l'objection aurait peu de portée ; mais, comme Finzi l'a montré, l'âge de l'animal peut apporter un facteur de variations assez important ; de plus, la température de coagulation, l'état hygrométrique du milieu, sont également des causes de variations.

Une autre critique d'assez de valeur a été formulée par Bergmann et Bamberg.

Cette méthode est très compliquée, les plaques de Petri sont d'une préparation difficile, elles ne peuvent se conserver longtemps.

D'autre part, il est souvent assez difficile d'apprécier le début de la digestion.

L'argument le plus important pour rejeter cette mé-

thode nous semble être la difficulté de titrer l'activité de la trypsine employée

CASÉINE (*Méthode de Fuld*). — Fuld et Gross se sont servis de la caséine, leur exemple a été suivi par un certain nombre d'auteurs parmi lesquels on peut citer Bergmann et Mayer, Herzfeld, Fürst, Eisner, Rich. Weil.

La méthode repose sur ce fait que l'acide acétique trouble une solution de caséine en la précipitant : après digestion par la trypsine, il ne se produit pas de trouble.

Nous en empruntons la technique à Rich. Weil.

La solution de caséine est préparée en dissolvant 1 gr. de caséine dans 100 cc. d'une solution décimale de soude en chauffant modérément. Cette solution est neutralisée exactement au tournesol au moyen de l'acide chlorhydrique décimale, et finalement portée à 500 cc. par addition d'une solution de chlorure de sodium à 0, 85 %. L'acide acétique est utilisé en solution à 5 % dans 45 % d'alcool.

La solution de trypsine est faite en ajoutant 0, 5 de trypsine de Grüber, sèche, à 50 cc. de la solution de chlorure de sodium à 0, 85 % plus 0, cc. 5 d'une solution normale de soude. Cette solution est alors diluée deux fois avec la solution salée à 0, 85 %.

Finalement la caséine est en solution à 0, 2 % et la trypsine à 0, 1 %.

Le sérum à examiner est dilué à 2 % dans la solution salée physiologique.

Si l'on ajoute à 0 cc. 5 de cette trypsine, 2 cc. de la

solution de caséine et que l'on porte ce mélange une demi-heure à l'étuve, l'addition d'acide acétique ne montre pas au bout de ce temps de résidu précipitable.

0 cc. 4 de trypsine, au contraire, laissent un précipité léger. La quantité précédente est donc la plus petite quantité nécessaire pour obtenir la digestion complète de la caséine.

Pour mesurer le pouvoir antitryptique d'un sérum on verse dans une série de tubes 0 cc. 5 de la dilution à 2 % de sérum, puis on ajoute une quantité croissante de trypsine en commençant par 0 cc. 5, la plus petite quantité nécessaire pour une digestion complète en augmentant de 0 cc. 1, dans chaque tube de la série.

La quantité totale est amenée à 1 cc. 5 dans chaque tube par addition d'eau salée physiologique. On verse alors dans chaque tube 2 cc. de la solution de caséine et l'on agite, puis l'on porte une demi-heure à l'étuve à 100 degrés.

Au bout de ce temps, on acidifie le contenu de chaque tube en versant goutte à goutte de l'acide acétique et l'on détermine dans quel tube de la série a lieu le premier précipité, en d'autres termes quelle quantité de trypsine est juste suffisante pour empêcher l'action inhibitrice de 0 cc. 01 de sérum.

Un sérum normal inhibe 0 cc. 6 de trypsine.

Richard Weil a apporté quelques modifications à la technique. Il a employé la caséine en solution à 0 cc. 1 % dans 0 cc. 1 de carbonate de sodium, la trypsine

à 0 cc. 1 % dans une solution salée à 0,85 % et le sérum en dilution à 2 %.

Le séjour à l'étuve est continué deux heures puis l'on ajoute dans chaque tube 0 cc. 2 d'acide acétique à 5 %.

Weil a insisté sur le rôle du temps de contact de la trypsine et du sérum. Il doit être toujours le même si l'on ne veut pas s'exposer à des variations assez considérables.

Cet auteur a obtenu des résultats sensiblement comparables en recherchant sur les mêmes sérums le pouvoir antitryptique par la méthode de Marcus et celle de Fuld.

La méthode à la caséine nous paraît préférable à celle de Marcus. L'action en milieu liquide permet en effet plus facilement de titrer la caséine et un mélange plus intime des divers éléments en présence est possible.

Mais elle est susceptible de certaines critiques. Brieger fait remarquer que l'élément subjectif joue un rôle considérable dans l'estimation du précipité dû à l'acide acétique, que cet acide produit un précipité avec l'albumine du sérum employé pour l'expérience, que l'addition d'une faible quantité d'acide acétique convertit la caséine en albumine acéto-soluble et que le pouvoir antitryptique du sérum peut disparaître dans la grande dilution à laquelle on le soumet.

Certaines des critiques de Brieger ne nous paraissent pas fondées : nous n'avons pas observé, et Lust l'avait déjà remarqué, que la dilution fit disparaître le pouvoir antitryptique du sérum, et d'autre part nous avons re-

cherché si le sérum mis dans les tubes en mêmes proportions que pour l'expérience mais en remplaçant la caséine par de l'eau, donnait un précipité par l'acide acétique. Les faibles quantités de sérum employées ne produisaient pas une modification perceptible dans l'aspect du liquide.

Cependant il est certain que le trouble opalescent que produit l'acide acétique lorsque la digestion est incomplète progresse d'une manière imperceptible dans la série des tubes et qu'il est difficile de noter le tube où l'on doit considérer qu'il y a absence de digestion.

La seconde critique que nous ferons à la méthode de Fuld est que l'on cherche à obtenir une digestion complète et qu'étant donné la complexité des actions diastatiques il est préférable d'en noter le début, ce qu'on ne peut faire qu'avec le lait, comme nous allons le voir.

LAIT. (*Méthode personnelle*). — Plusieurs auteurs ont déjà préconisé le lait pour l'étude des diastases protéolytiques. Achalme s'en est servi pour mettre en évidence l'augmentation du pouvoir antitryptique des cobayes vaccinés contre le ferment tryptique. Bierry et V. Henri Cordier l'ont utilisé.

Avant de décrire la méthode que nous avons employée nous citerons une autre technique due à Mandelbaum (153) qui utilise le lait et qui a servi à J. Ch. Roux et Savignac (194) pour leur récent travail sur le pouvoir antitryptique du sérum dans les cancers du tube digestif. On se sert d'un mélange à parties égales d'agar-agar dissous dans l'eau (à 20 pour 1000) et de lait coulé en plaques dans des boîtes de Pétri.

Sur ce milieu blanc-laiteux la trypsine agit en produisant un disque clair, transparent. On dépose à la surface des plaques des gouttes d'un mélange de trypsine et de sérum préparé comme dans la méthode de Marcus. Le procédé nous paraît plus simple que cette dernière méthode mais il offre les inconvénients des milieux solides.

La méthode que nous allons décrire nous paraît répondre aux objections précédentes et tout en étant très précise elle offre un caractère de grande simplicité ce qui est important pour l'application aux recherches cliniques.

On choisit un lait de bonne qualité que l'on répartit par quantités de 3cc dans de petits tubes à essais (ceux qui servent pour la réaction de fixation). On bouche avec de l'ouate et on stérilise un quart d'heure à 120°. On peut préparer une provision de tubes suffisante pour une durée de quelques jours, le lait ainsi stérilisé ne s'altérant pas.

Le sang à examiner a été recueilli par ventouse scarifiée ou par ponction veineuse, au besoin par une simple piqûre du doigt. Le sérum exsude ou peut être séparé par centrifugation.

Le sérum est dilué au centième dans l'eau salée à 10 p. 1000. Avec une pipette divisée en dixièmes de centimètre cube nous mesurons $1/10$ de cc. dans un tube contenant 9 cc., 9 d'eau salée, il suffit donc d'une quantité très minime de sérum.

Si nous pensons que le sérum est très peu actif nous

en faisons également des dilutions moindres, au dixième seulement.

Le sérum étant bien dilué dans l'eau salée l'on introduit dans les tubes de lait des quantités décroissantes de sérum dilué : 1 cc (0,01, de sérum) 0,8-0,6-0,5-0,4-0,35 (1)-0,3-0,2-0,1 (0, 00† de sérum), et si le sérum est très peu actif, on utilise de la même manière une dilution moindre.

La trypsine est ensuite ajoutée en quantités égales dans tous les tubes. Nous avons constaté qu'il n'était pas indispensable de compléter avec de l'eau de manière à obtenir une quantité égale dans tous les tubes, ainsi que nous l'avions pensé tout d'abord. Les résultats sont identiques malgré la différence de volume total.

La quantité de trypsine nécessaire dépend de la manière dont elle subit l'influence empêchante du sérum et non pas de son activité digestive.

Nous avons pensé tout d'abord pouvoir prendre un point de repère fixe, l'activité digestive, et nous avons choisi comme quantité de trypsine à employer la quantité minima qui digérait en 24 heures 3 cc. de lait. Des recherches ultérieures nous ont montré l'impossibilité d'avoir des résultats constants. Deux trypsines agissant de même sur le lait ne subissent pas de manière identique l'influence empêchante du sérum. C'est avec le sérum qu'il faut titrer la trypsine et cette opération très simple si on a une trypsine déjà titrée est plus délicate si l'on n'en possède pas.

(1) Nous avons ajouté dans nos dernières recherches ce chiffre parce que, dans notre méthode, 0,3 représente un pouvoir antitryptique augmenté, 0,4, un chiffre normal pour le sérum humain.

Il faut alors faire plusieurs essais, les sérums normaux variant un peu. On ne peut employer le sérum de lapin qui est très variable, mais les sérums d'homme, de cobaye adulte sont assez constants pour que quelques essais suffisent pour titrer la trypsine.

La quantité une fois déterminée il n'est nécessaire de faire un nouveau titrage qu'au bout de plusieurs mois. Cependant, par prudence, il est utile d'employer de temps en temps des sérums normaux pour constater l'absence de variation.

On agite le mélange de lait, de trypsine et de sérum, on met une goutte d'essence de moutarde dans le bouchon d'ouate des tubes et on porte à l'étuve réglée à 50°. Au bout de 24 heures on note le résultat obtenu.

En résumé, les manipulations nécessaires sont les suivantes :

1°) Dilution de trypsine à la quantité nécessaire (en général nous en faisons une dilution telle que l'on doive en employer 0 cc. 1).

2°) Dilution du sérum ; 0,1 de sérum dans 9 cc. 9 d'eau salée à 10 p. 1000.

3°) Introduction de quantités décroissantes de sérum dilué dans le tube de lait — 1 cc — 0,8 — 0,6 — 0,5 — 0,4 — 0,35 — 0,2 — 0,1.

4°) Adjonction de la quantité nécessaire de trypsine dans chaque tube, 0,1.

5°) Agitation. Une goutte d'essence de moutarde dans les bouchons d'ouate.

6°) Porter à l'étuve à 50° pendant 24 heures.

Le temps que demande cette technique ne nous paraît

pas plus considérable que celui qu'exigent les méthodes de Marcus et de Fuld.

Les modifications que présente le lait au cours de la digestion sont facilement appréciables : c'est tout d'abord un très léger changement de consistance, il devient moins liquide ce que l'on peut apprécier en inclinant le tube. Il ne tarde pas à se coaguler en fins grumeaux qui grossissent et forment un caillot englobant tous les éléments du lait, on peut alors retourner le tube sans le renverser. Il s'en exsude ensuite un liquide jaunâtre, clair ou plus ou moins trouble qui augmente à mesure que le caillot disparaît.

Il reste à la surface une couche de graisse peu considérable si l'on a écrémé le lait.

Après 24 heures, dans ce liquide jaunâtre, demi-transparent, se forment de nouveaux flocons, le liquide est complètement clair.

Lorsque la réaction est terminée le tube témoin de lait est inaltéré, le tube de trypsine est plus ou moins digéré. Les premiers tubes qui contiennent le sérum en plus grande quantité n'offrent à l'aspect aucune différence avec le tube témoin de lait, puis avec les quantités décroissantes de sérum on arrive à un tube dans lequel le lait est coagulé, on peut l'incliner, le retourner sans qu'il se renverse.

Nous insistons sur ce point, le début de l'action de la trypsine est extrêmement facile à saisir.

Les tubes suivants sont coagulés de même, les derniers montrant un début de dissolution du caillot, une digestion plus ou moins avancée.

Nous avons constaté qu'il est impossible de prendre comme point de repère le premier tube complètement digéré. Dans ce cas les résultats sont très irréguliers, très souvent, même avec une quantité extrêmement faible de sérum la digestion n'est pas absolument complète, il reste toujours un petit caillot, on serait passible du même reproche que nous faisons à la méthode de Fuld à la caséine, le choix du tube serait tout à fait arbitraire.

Si nous prenons au contraire comme point de repère le début de la digestion, comme indice antitryptique du sérum le premier tube inaltéré (à l'aspect) la détermination devient au contraire très facile.

On trouve en général un tube dans lequel le lait paraît tout à fait normal suivi d'un tube coagulé. Nous avons donc pris comme indice antitryptique du sérum la plus petite quantité de sérum nécessaire dans les conditions exposées précédemment pour inhiber *complètement* l'action de la trypsine.

Nous ajouterons que cette manière de faire nous a paru confirmée par la grande régularité de la réaction pratiquée dans ces conditions.

Mais peut-on parler d'action antitryptique puisqu'en somme c'est l'action anticoagulante, antiprésurante que l'on recherche ?

Que se passe-t-il lorsque l'on met en présence du lait et de la trypsine ? La caséine, du lait est attaquée formant un coagulum qui n'est pas comme dans l'action de la présure de la véritable paracaséine, mais un produit intermédiaire entre cette substance et la caséine, la métacaséine. (Gley. tr. physiol. 1910).

Cette action coagulante signalée par Achalme en 1902 était due selon Kühne à du labferment. Il a été identifié à la trypsine par Pawlow et Paratschuk, (1) et Wohlgemuth (2). Ces auteurs ont constaté en effet qu'il y avait parallélisme entre l'action coagulante et l'action protéolytique.

Cette question a fait depuis l'objet d'un nombre assez considérable de travaux (3).

Gewin, Sawitsch, Briot, Van Dam insistent sur la concordance des actions coagulante et dissolvante et concluent qu'il n'y a qu'une seule diastase dont l'action varie suivant la réaction du milieu. Nous nous croyons donc autorisé par les conclusions de ces auteurs à considérer l'action coagulante comme le premier stade de la digestion tryptique.

On pourrait objecter à l'emploi du lait sa variabilité de composition en albumine ; on constate en effet des différences assez considérables chez le même animal d'un jour à l'autre et suivant que le lait provient du début ou de la fin de la traite. Mais si la digestion totale du

(1) PAWLOW ET PARATSCHUK. Zeitschr. f. physic. chemist. Vol. 42. 1904, p. 415 432.

(2) WOHLGEMUTH. Untersuchungen ueber der Pankreassaft des menschen. Ueber das Labferment.

Biochem. Zeitschr. 1907 vol. 2, p. 350. 353.

(3) NENCKI ET SIEBER. Zeitschr. f. physic. Chem. t. xxii, 1901.

PEKELHARING. *ibid.* t. xxii et xxv. 1902.

SAWJALOW. *ibid.* t. XLVI. 1903.

GEWIN. *ibid.* t. LIV. Déc. 1907.

BANG. *ibid.* Janv. 1908.

SAWITSCH. *ibid.* t. LV. Mars 1908.

BRIOT. C. r. Biol. 6 mai 1908

VAN DAM Sur les Enzymes de la présure.

Revue générale du lait. t. VIII. Juin, Août 1910

lait par la trypsine est en rapport avec la quantité des albumines du lait, il n'en est pas de même de la première phase de la digestion, de la coagulation, qui est indépendante de la quantité de caséine (1) et qui ne dépend que de l'activité du ferment.

L'expérience confirme cette vue : une série de tubes contenant 10 cc. de lait, une série de tubes avec 3 cc. avec les mêmes quantités de sérum et de trypsine pour chaque série ont donné un résultat identique, à cette différence près qu'avec une plus grande quantité de lait les modifications d'aspect étaient encore plus évidentes ; mais la coagulation s'arrêtait aux mêmes tubes dans chaque série.

Pour vérifier l'exactitude de la méthode suivie nous avons fait plusieurs recherches portant sur le titrage de la pancréatine et sur celui du sérum.

Pour la pancréatine, des examens successifs nous montrent que son activité digestive ne varie pas et le tube témoin ne contenant que de la pancréatine que nous ajoutons à chaque expérience est toujours au même degré de digestion.

Ainsi avec une pancréatine Poulenc titre 100 à 10 % dans l'eau salée à 10 p. 1000.

20 mai : 0,04 + (digestion totale de 3 cc. de lait) 0,03 + 0,02 + 0,01 non totale.

23 mai : 0,04 + 0,03 + 0,02 + 0,01 non totale.

25 mai : 0,02 + 0,01 non totale.

30 mai : 0,02 + 0,01 non totale.

Une pancréatine Poulenc préparée à 20 % le 20 juin

(1) Naturellement, les différences ne doivent pas être énormes.

dont 0,001 digéraient en 24 heures. 3 cc. de lait est réexaminée le 6 octobre plus de 3 mois après ; 0,002 sont nécessaires pour obtenir le même résultat. Il y a donc une certaine diminution d'activité, mais nous ne l'avons notée qu'au bout de plusieurs mois.

Si nous examinons comparativement deux pancréatines par rapport à l'action empêchante du sérum nous constatons que l'action digestive est parfois parallèle à cette action empêchante.

Il en était ainsi de deux pancréatines (à 10 % du 4 avril et à 20 % du 20 juin) dont l'une digère avec 0,002 le lait en 24 heures, l'autre avec 0,001.

Toutes deux donnaient avec le sérum un résultat analogue :

CCIV. — 0,003, pas de modification du lait.
0,002, léger début de coagulation (1^{re} pancréat.) et coagulation (2^e pancréat.).

CCVII. — 0,003 pas de modification.

0,002, coagulation (avec les 2 pancréatines).

Mais avec une autre pancréatine à 10 %, digérant les 3 cc. de lait en 24 heures avec 0,006, nous obtenions avec cette quantité des pouvoirs antitryptiques extrêmement bas.

L'action digestive était assez peu marquée mais la trypsine très résistante à l'action du sérum. Pour avoir des chiffres comparables à ceux fournis par les autres pancréatines il fallait prendre moitié moins de trypsine, 0.003.

Nous ne croyons donc pas, contrairement à Kurt Meyer

que l'action digestive soit parallèle à l'influence empêchante du sérum.

Une fois la trypsine titrée les résultats se montrent identiques sur différents sérums par comparaison avec une autre trypsine également titrée.

Parmi de nombreuses vérifications nous citons seulement celles-ci : Pancréatines : n° 1 : 0,003 ; n° 2 : 0,015. Pouv. ant. : 0,003 ; n° 1 : 0,003 — n° 2 : 0,015. Pouv. ant. : 0,004.

Nous le répétons encore, pour avoir des résultats comparables il est nécessaire d'avoir une trypsine rigoureusement titrée, non pas d'après sa puissance digestive, mais d'après ses relations avec l'action empêchante du sérum. Les sérums humains normaux nous paraissent présenter une assez grande fixité pour pouvoir servir d'étalons, on pourrait également se servir des sérums de cobayes dont le pouvoir antitryptique varie peu.

Nous avons pratiqué, dans un certain nombre de cas, des examens successifs à plusieurs jours d'intervalle ; les résultats obtenus sont identiques ou très approchés.

Examens successifs d'un même sérum.

XLIV. — Rhumatisme art. aigu : 3 nov. 1909, 0,006.
4 nov., 0,006. 12 nov., 0,005.

XXXIX. — Fièvre typhoïde, 0,005. (Deux examens à 3 jours de distance sur le même sérum).

XL. — 20 oct. 1909 et 21 oct., 0,001.

CLXII. — Sérum recueilli le 22 mars.

1^{er} avril 1910, 11 avril, 0,006.

Examens successifs chez un même malade :

CXXX. — Néphrite scarlatineuse : 1^{er} mars 1910,

2 mars et 4 mars, 0,004.

CLXXXVIII. — 14 juin et 29 juin, 0,002.

CCIII. — 21 juin et 8 juillet, 0,006.

Même malade examiné avec deux pancréatines différentes à époques diverses.

CCIII. — 21 juin (Pancréat. 30 avril, 0,02), 0,006.

9 juillet (Pancréat. 30 juin, 0,001), 0,006.

Il était nécessaire de nous assurer que nous opérons dans des conditions d'asepsie suffisante car l'on sait qu'un certain nombre de microbes qui se développent particulièrement bien sur le lait, coagulent et digèrent ce milieu et qu'ils sont assez résistants à l'action de la température.

D'autre part, il faut éviter que la trypsine subisse une diminution dans son activité. La température de 50° nous paraît nécessaire pour obvier à cette importante cause d'erreur, elle constitue un minimum, des séries d'expériences faites à 45° et même à 48° nous ont fait éprouver des mécomptes.

Nous avons joint à l'action de la température l'emploi de l'essence de moutarde (une goutte sur le bouchon d'ouate des tubes) antiseptique très puissant qui offre l'avantage de ne pas agir sur les ferments solubles tout en s'opposant au développement des ferments figurés.

Pour vérifier la résistance à l'envahissement bactérien nous avons fait les expériences suivantes :

Du lait exposé à l'air a été ensuite laissé plusieurs jours à l'étuve à 38° jusqu'à digestion complète.

Une goutte a été introduite dans un tube de lait placé à l'étuve à 50°, il n'était pas modifié après 24 heures,

un tube témoin à 37° était coagulé en 24 heures et la digestion commencée.

Une seconde expérience avec une goutte de liquide, a donné les mêmes résultats.

Il en a été de même avec une anse de platine du liquide introduite dans les tubes.

La méthode précédente nous paraît donc répondre à la plupart des critiques qu'on pourrait lui adresser.

L'infection des tubes ne nous semble pas devoir influencer les résultats.

La pancréatine étant utilisée de manière à subir de manière identique l'influence du sérum, le temps, la température restant constants, il semble possible d'obtenir des résultats concordants et c'est en effet ce que l'on observe.

Les variations en antitrypsine des sérums normaux ne dépassent pas certaines limites et l'on trouve au contraire des modifications importantes dans des conditions pathologiques particulières.

CHAPITRE III

VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE DU SÉRUM SANGUIN

Pouvoir antitryptique du sérum normal de l'homme
et des animaux.

SÉRUM HUMAIN NORMAL

Les auteurs ont obtenu des résultats sensiblement différents malgré l'emploi d'une même technique.

Avec la méthode de Marcus une goutte de sérum humain normal neutralise de 2 à 6 gouttes de trypsine (Marcus (154) : 1 : 3 à 1 : 4. Brieger et Trebing : 1 : 4 à 1 : 6. Landois 1 : 2 à 1 : 3. Poggenpohl (106) 1 : 3 à 1 : 5). Brieger et Trebing auraient trouvé le pouvoir antitryptique augmenté chez de simples neurasthéniques, Bergmann et Meyer (29), Herzfeld (112) chez quelques sujets sains. On conçoit que si leurs observations sont exactes l'étude du pouvoir antitryptique perd à peu près tout intérêt.

Nous avons examiné un certain nombre de sérums, quelques sérums d'individus normaux et d'autres plus nombreux de sujets atteints d'affections qui ne paraissent

saient pas susceptibles de retentir sur le sang. Nous avons constaté que le pouvoir antitryptique du sérum ne variait pas, dans ces conditions, au-delà de certaines limites en dehors desquelles nous considérons qu'il y avait augmentation ou diminution du pouvoir empêchant du sérum, et en effet lorsque nous rencontrions ces faits, les sujets se trouvaient dans des conditions pathologiques assez particulières.

Sujets normaux :

XCIV. — B. homme, 25 ans. Sérum légèrement opalescent (pris après le repas). P. 0,006.

CLIII. — C. femme, 30 ans. P. 0,006.

CCCXV. — L. femme, 22 ans. P. 0,01.

CCLXIV. — P. homme, 76 ans : P. 0,008.

Affections diverses ne retentissant pas sur le sang : P. 0,006.

CXC. — Bronchite chronique et emphysème. Expectoration peu abondante. Bon état général.

CLXXXV. — Epilepsie. Femme de 35 ans.

CLXXXVII. — Epilepsie : homme de 41 ans.

CXCV. — Hémiplegie légère chez un ancien syphilitique, 55 ans.

CII. — Névralgie sciatique, femme de 20 ans. Ménin-gite cérébro-spinale 1 an 1/2 auparavant, (deux examens à 18 jours d'intervalle).

CCXIV. — Lumbago : homme de 32 ans.

CCXX. — Contracture hystérique du psoas, homme 21 ans.

Au-dessus de 0,006 (Pouv. ant. moins fort).

CXI. — V. homme 40 ans. Syphilis héréditaire, 0,007.

CCXXXIII. — F. femme 62 ans. Lumbago 0,007.

CXIII. — V. homme 38 ans, paralysie générale 0,009.

CLXXIII. — M. homme 19 ans. Hémiplegie avec aphasie datant d'un mois consécutive à une plaie du cœur. Excellent état général. Ni cardiaque, ni syphilitique. (Réaction de Wassermann négative) 0,01.

CCIX. — P. femme 49 ans, hémiplegie datant de quelques jours sans ictus, bon état général, traces d'albumine dans l'urine, 0,01.

CCCXVI. — Enfant de 15 ans, athétoso-choréique. Encéphalopathie datant de l'enfance, 0, 01.

Au-dessous de 0, 006 (pouv. ant. plus fort).

LX. — Syphilis cérébro-spinale, 0,005.

CCXXXIII. — Cardiaque, sans aucun accident, 0,004.

CXI. — Lumbago, homme de 52 ans. Bon état général 0,004

Nous voyons donc que chez ces sujets normaux (au moins au point de vue du sérum) les chiffres oscillent autour de 0, 006, avec de certaines variations qui cependant ne dépassent pas 0,004 et ne s'abaissent pas au-dessous de 0, 01.

Nous pouvons donc dire qu'il y a un pouvoir antitryptique normal et affirmer l'état pathologique lorsque le résultat n'est pas compris dans les limites que nous avons indiquées.

LE SÉRUM NORMAL DES ANIMAUX.

Il était intéressant au point de vue comparatif et expérimental de savoir si le pouvoir antitryptique différait chez l'animal et chez l'homme. D'assez nombreuses recherches ont été entreprises dans ce sens.

Mesnil (160) a montré le premier avec la diastase des actinies que le pouvoir empêchant du sérum varie avec l'espèce animale.

Les sérums de chèvre et de mouton étaient les plus empêchants, puis venaient ceux du cheval, du cobaye, du lapin, des oiseaux, (poule, oie, pigeon).

Mesnil et Mouton (161) obtinrent des résultats différents avec l'amibodiastase : Le sérum de poule a l'action la plus marquée, à l'inverse de ce qui se passe avec l'actino-diastase et avec la trypsine comme nous le verrons.

Venaient ensuite les sérums de chèvre, de mouton, de cobaye, de lapin, (sauf dans un cas où il fut aussi empêchant que celui de la chèvre). L'homme et le chien avaient un sérum peu actif.

Glaessner avait déduit de ses expériences qu'il existe une certaine spécificité du pouvoir antitryptique du sérum, (celui-ci étant plus marqué contre l'extrait de pancréas de l'animal qui a fourni le sérum).

Delezenne reprenant ces expériences montre qu'il n'en est rien : il n'y a pas d'action antitryptique plus marquée du sérum contre le suc pancréatique d'un animal de même espèce.

Il attribue les résultats de Glaessner, non au fait que cet auteur s'est servi d'extraits de pancréas, car lui-même a fait des expériences semblables, mais aux conditions défectueuses dans lesquelles s'était placé cet opérateur (défaut d'asepsie, mauvais état du sérum)

Il a constaté en opérant avec du suc pancréatique et intestinal de chien et de bovidés les différences suivant-

tes : Sérum de chien, le moins antikinastique, puis sérum de lapin, de cheval, de bœuf, de cobaye, de chèvre, de mouton, de plus en plus actifs.

Kurt Meyer (164) conclut également à l'absence de spécificité des sérums animaux vis-à-vis des trypsines correspondantes.

Finzi, (91-92) dans un travail récent portant sur un grand nombre de cas obtient les résultats suivants en utilisant la méthode de Marcus : Poule (6 cas) 1/2 à 1, oie (2) 1, pigeon (6) 1, lapin (12) 1 à 2, cheval (30) 2 à 3, chien (6) 3, chat (3) 3, bœuf (30) 3 à 4, singes inférieurs (2) 4, chèvre (12) 4 à 5, homme 4 à 5, mouton (30) 4 1/2 à 5 1/2.

Sellier (203) a montré l'existence d'un pouvoir antiprotéolytique du sérum des animaux inférieurs (poissons crustacés, céphalopodes).

Cette propriété du sérum est donc très générale.

Nous avons vérifié ces faits chez diverses espèces animales.

Moutons :

A. métis-mérinos (Côte-d'Or) 0,006, 14.200 globules blancs, (6.300 polynucléaires, 7.700 mononucléaires).

B. métis-mérinos (Côte-d'Or) 0,01, 12.900 globules blancs. (7.200 polynucléaires, 5.700 mononucléaires).

C. mouton-pyrénée. 0.007. 10.500 globules blancs.
Chèvre : 0.009, 10.500 globules blancs.

Chien : 0,009-0,009-0,008-0,007.

Chat : 0,01 (petit abcès buccal).

Cobaye : 0,009-0,009-0,01

Lapins : 0,025-0,025-0,019-0,018-0,018-0,015-0,013-0,013-0,012-0,01.

Le sérum de lapin présente de grandes variations individuelles mais nous avons remarqué au contraire (chez huit lapins) une remarquable fixité du pouvoir antitryptique chez le même animal. Ce fait autorise à l'utiliser dans les expériences pourvu que l'on recherche auparavant le pouvoir antitryptique du sérum.

2. Variations dans les conditions physiologiques.

PÉRIODE DIGESTIVE.

Les auteurs paraissent d'accord pour admettre une augmentation du pouvoir antitryptique pendant la période digestive.

Glaessner l'a observé tout d'abord ; Zunz (213) a constaté sur le sérum de chien des propriétés antiprotéolytiques plus marquées après un repas abondant de viande crue qu'à jeun.

Poggenpohl admet qu'il en est généralement ainsi, mais pas toujours et pas suffisamment pour faire varier notablement les résultats.

Nous n'avons pas observé de modifications pouvant être attribuées à cette influence quoique nous ayons examiné des sérums pris à jeun ou après le repas, chez des sujets soumis au régime lacté ou alimentés normalement.

AGE.

Achalme avait déjà constaté la moindre activité antitryptique des jeunes animaux.

Finzi l'a récemment montrée sur un nombre assez considérable de cas.

Avec la méthode de Marcus il obtient :

Veau, 25 cas. 2, 2/12. Bœuf 3-4.

Agneau, 25 cas. 1-3. Mouton adulte 4 1/2-5.

Reuss (190) dont les résultats portent sur 62 examens de sérums de nourrissons a également observé cette teneur faible en antitrypsine chez l'enfant au sein.

Elle peut augmenter lorsque le nourrisson reçoit prématurément une autre alimentation.

Chez le nourrisson paraissant tout à fait sain mais alimenté avec du lait de vache, on trouve un pouvoir antitryptique presque toujours supérieur à celui du nourrisson élevé au sein.

Becker (18) admet aussi, d'après ses examens du sang du cordon ombilical du nouveau-né (avec le procédé de Bergmann-Fuld), un pouvoir antitryptique du sérum sanguin plus faible que celui du sérum maternel, mais il ne s'agirait que d'une diminution relative, puisque d'après cet auteur la teneur en antitrypsine du sérum maternel serait très augmentée et la valeur de l'antitrypsine du nouveau-né serait à peu près égale à celle d'un adulte bien portant.

Cependant, le sérum d'un enfant mort six heures avant l'accouchement lui a montré dans un cas un pouvoir antitryptique considérable.

Müller et Jochmann avaient trouvé chez un fœtus de huit mois un pouvoir antitryptique à peu près égal à celui de l'adulte.

Lust (151) chez dix nourrissons sains a trouvé des chif-

fres correspondants à ceux de l'adulte, il n'a pas constaté d'influence de l'âge : le plus jeune nourrisson, âgé de 14 jours possédait la même quantité d'antitrypsine qu'un enfant de 1 ou 2 ans.

Au contraire, les animaux âgés posséderaient plus d'antitrypsine.

Finzi, chez deux chevaux âgés de plus de trente ans : 1 : 5 (au lieu de 2 ou 3).

Nous n'avons pu examiner le sérum de nouveaux-nés mais seulement de nourrissons élevés au lait stérilisé pouvant être considérés comme normaux.

Ces sérums proviennent du service de notre maître, M. le Professeur Hutinel.

CCCXXXVIII. — Agé de 2 mois. P. 0,005.

CCXCIV. — Agée de 3 mois, poids 2 k.770 P. 0,006.

CCXCVII. — 15 jours, 0,008.

CCCXXXII. — 6 mois, poids 4 kgr. 400, 0,005.

CCCX. — 5 mois, 0,006.

CCCXXVIII. — 12 mois, 0,006.

CCCXVII. — 13 mois, 0,008.

CCCXXXI. — 1 an, 0,005.

CCCXI. — 10 mois, 0,008.

(Élevé au sein, mais anémie d'origine syphilitique).

Le taux de ces sérums en antitrypsine correspond à ce que nous avons trouvé chez l'adulte.

Nous avons pu également, grâce à l'obligeance de notre collègue Railliet examiner trois sérums provenant du sang fourni par la section du cordon ombilical. (Côté maternel).

Stévenin.

P. 0,006 — 0,006 — 0,005.

Le pouvoir antitryptique était tout à fait normal.

GROSSESSE. ACCOUCHEMENT.

D'après Græfenberg (104) la teneur du sang en antitrypsine est toujours augmentée pendant la grossesse. Au commencement de la grossesse cette teneur croît jusqu'à près du double et se maintient à ce niveau presque sans variations jusqu'à la fin.

Pendant l'accouchement elle est également élevée, pour diminuer ensuite par une courbe descendante jusqu'à la normale.

Ce n'est qu'au 8^e ou 10^e jour des couches que la teneur primitive est atteinte.

Pendant la grossesse le pouvoir antitryptique n'était pas 1 : 4 comme normalement, mais 1 : 6 et même 1:8. Dans des cas exceptionnels l'augmentation est parfois encore plus forte, mais il s'agit là de cas plus complexes, où la tuberculose, en particulier, jouerait un rôle et elle produirait déjà pour Herzfeld une augmentation du pouvoir antitryptique. A la fin du 4^e mois d'une grossesse chez une phtisique avancée Græfenberg a trouvé 1 : 12.

Becker aboutit à des conclusions différentes. Comme Græfenberg il a constaté au moment de l'accouchement une augmentation de l'antitrypsine dont la quantité pourrait égaler celle que l'on observe chez les cachectiques et les cancéreux mais il trouve un chiffre normal ou peu élevé pendant la grossesse.

Sur 30 sérums de femmes enceintes aux trois derniers mois de la grossesse, il trouve :

Une fois, un chiffre inférieur à la normale.

4 fois, normal (0,6 d'après la méthode de Bergmann-Meyer correspondant à 1 : 4, méthode de Brieger-Trebing).

12 fois, un peu au-dessus de la normale, (0,7 correspondant à 1 : 5 — 1 : 7).

12 fois, nettement augmenté (0,8, 0,9 — 1 : 7.)

1 fois, très augmenté (1,0 — 1 : 8).

Dans ce dernier cas il s'agissait d'une femme de 16 ans, anémique.

2.550.000 globules rouges, 1.400 leucocytes.

Sur 30 sérums de femmes récemment accouchées (quelques heures) 0,7 (4 fois), 0,8 (3), 0,9 (2) de 1 à 1,5 (21 fois).

Nous n'avons eu l'occasion d'examiner qu'un très petit nombre de sérums de femmes enceintes ou récemment accouchées (1), aussi ne nous permettrons-nous pas d'émettre une conclusion personnelle très ferme. Nous remarquerons seulement que ces sérums pris à différentes périodes de la puerpéralité ont un pouvoir antitryptique normal :

CCXLIII. — Enceinte de 2 mois et 1/2, 0,006.

CCCXXXIV. — 27 ans, primipare.

Enceinte de 3 mois 1/2, 0,004.

CCCXXXVI. — 20 ans, primipare.

Enceinte de 5 mois 1/2 à 6 mois, en travail, 0,008.

CCCXXXV. — 30 ans, primipare.

A terme, en travail, 0,004.

(1) Nous devons presque tous ces sérums à l'obligeance de notre collègue Charrier.

CCCXXXVII. — 23 ans, 2^e grossesse.

4 jours après l'accouchement à terme, 0,005.

CCXIX. — Examen dix jours après un accouchement à 6 mois et demi. Hydramnios, fœtus vivant à la naissance.

Réaction de Wassermann négative chez la mère. Bronchite légère, 0,004.

CHAPITRE IV

VARIATIONS DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE DU SÉRUM AU COURS DES PROCESSUS PATHOLOGIQUES (1).

Affections des viscères et appareils.

MALADIES DE LA NUTRITION, CACHEXIE, INANITION.

La cachexie, qui représente l'ensemble des troubles de nutrition consécutifs aux affections graves a été considérée par Brieger et Trebing (43) comme essentiellement en rapport avec l'augmentation du pouvoir antitryptique, au point que ces auteurs en avaient fait une « réaction de cachexie ».

Cette opinion a été admise par Wiens, par Herzfeld et un certain nombre d'auteurs allemands, elle s'appuie également sur les expériences de Fürst qui a constaté en faisant jeûner des cobayes que la quantité d'antitrypsine du sérum augmentait parallèlement à l'amaigrissement

(1) Nous citerons au cours de cette étude, les résultats des auteurs tels qu'ils les donnent eux-mêmes, mais il faut remarquer qu'ils ne sont pas comparables entre eux par suite des différences de technique, ainsi que le montre déjà la divergence des chiffres obtenus pour les sérums normaux. Ces résultats ne sont guère comparables que pour un même auteur et une même série d'expériences.

Mais d'autres auteurs n'ont pas obtenu ces résultats, Bergmann et Meyer, Weil, Poggenpohl ont noté l'augmentation du pouvoir antitryptique chez des sujets non amaigris et son absence chez des cachectiques. Finzi va plus loin, de ses examens chez les chevaux atteints de misère physiologique (104 chevaux) il conclut que la cachexie fait plutôt diminuer le pouvoir antitryptique.

Nous n'avons pas constaté de modifications de la réaction en rapport avec l'amaigrissement ou la cachexie :

Les diabètes pancréatiques dont nous rapportons plus loin l'examen présentaient, malgré un amaigrissement très notable, un pouvoir antitryptique normal ou diminué (0, 003, 0, 006, 0, 015).

Citons encore quelques faits de pouvoir antitryptique normal chez des sujets amaigris.

CCXX. — Contracture hystérique du psoas, 0,006.

XXXIX. — Typhique convalescent + 0.01 (diminué).

LXXVII. — Méningite cérébro-spinale, 0,01 convalescent.

CLXIX. — Cancer colloïde du pylore, 0,006,
et inversement des cas d'accroissement de l'antiferment sans amaigrissement.

CCXXIV. — Bronchite simple aiguë, 0,003.

CCLXXIV. — Congestion pleuro-pulmonaire et bronchite, simple 0,003.

CLXXIV. — Salpingite, 0,002.

Nous avons également examiné le sérum d'animaux que nous faisons jeûner :

Lapin ayant jeûné 6 jours (a eu à manger un jour dans l'intervalle) tué par saignée, 0,016.

Lapin, jeûne de 8 jours, prise de sang à l'oreille, le poids est tombé de 1 k. 700 à 1 k. 400. 0,015.

Lapin, jeûne de 4 jours. 0,015.

Ces chiffres sont normaux (pour le sérum de lapin).

Nous avons fait jeûner plusieurs cobayes ne leur laissant que de l'eau comme boisson :

1^{er} Cobaye, poids 530 gr. (après le 1^{er} jour de jeûne). 2^e jour de jeûne, poids 525 gr. P. 0, 015.

2^e — Poids 550 gr. (après le 1^{er} jour de jeûne) 3^e jour de jeûne, poids 465 gr. P. 0, 015.

3^e — Poids 635 gr. n'a pas été repesé après le jeûne. 5^e jour de jeûne. P. 0, 01. Chiffres également normaux.

Deux cobayes nous ont donné également dans une autre expérience (avec une technique un peu différente, étuve réglée à 45° au lieu de 50°) :

Cobaye. 4^e jour de jeûne 515 gr. 0, 01.

Cobaye. 4^e jour 490 gr. 0, 008.

De ces résultats nous croyons pouvoir déduire qu'il n'y a aucun rapport entre la cachexie, l'amaigrissement et la variation du pouvoir antitryptique et que par suite il est impossible de considérer cette réaction, comme l'ont pensé Brieger et Trebing et un certain nombre d'auteurs allemands à leurs suite, comme un signe de destruction cellulaire, de désassimilation des albumines.

C'est ce que nous montrerons plus loin en recherchant quels peuvent être les antigènes de l'antitrypsine considérée comme un anticorps.

DIABÈTE.

Il était indiqué de rechercher s'il existait des variations du pouvoir antitryptique chez les diabétiques, en particulier dans le diabète pancréatique. On pouvait supposer en effet, a priori, l'existence de modifications dans la teneur du sang en anticorps antitryptique dues aux

lésions du pancréas. Le pouvoir antitryptique a été trouvé normal ou diminué dans le diabète.

Brieger et Trebing (42) sur 12 cas, notent 5 fois un chiffre normal, 7 fois une diminution.

Wiens et Schlecht (230) le considèrent également comme diminué. Poggenpohl le trouve normal dans deux cas (1 : 4), l'un des deux était une acromégalie avec diabète.

Brieger et Trebing ont bien observé une fois de l'augmentation, mais il s'agissait probablement d'un cancer du pancréas.

Nous avons pu examiner le sérum de plusieurs diabétiques.

Deux cas se rapportaient à la forme dite diabète arthritique ; le pouvoir antitryptique était normal :

CXCIX. — H. 40 ans. Coma diabétique, mort le lendemain. Le liquide céphalo-rachidien réduisait fortement la liqueur de Fehling. P. 0, 006.

CCLXXXVII. — F. 60 ans, hémiplegie ancienne. Signes de ramollissement cérébral. Polyphagie. Polyurie légère, albuminurie. Sucre, 15 g. par litre.

P. 0, 008.

Quatre cas de diabète à type pancréatique avaient un pouvoir antitryptique normal (3 cas) ou diminué (1 cas).

CLXX. — (Dû à M. le Dr Menetrier). Homme jeune, grande quantité de sucre, amaigrissement marqué.

P. 0, 004.

CCLXXXIX. — (dû à M. le Dr Thiroloix). F. 26 ans, début 6 mois auparavant. Le poids est tombé de 68 kg. à 47 kg., 500. A l'entrée, 20 jours avant l'examen urinait 21 litres d'urine et 1179 gr. de sucre en 24 heures.

Urine actuellement 16 litres et 1160 gr. de sucre en 24 heures.

P. 0, 015 (pouv. ant. diminué). Un sommet pulmonaire suspect.

CCXC. -- (dû à M. le D^r Thirolloix).

F. 23 ans, début il y a 6 mois. Aurait maigri de 7 kg. depuis cette époque, poids 43 kg. Tub. pulmonaire à la 2^e période.

Le 19 sept. 1909, 7 litres d'urines, 100 gr. de sucre. Le 1^{er} octobre, 15 litres d'urines, 142 gr. de sucre par litre.

29 oct. P. 0, 005.

CCLXXIII. — H. 26 ans. Début quelques mois auparavant, amaigrissement, polydipsie, polyphagie.

400 gr. de sucre dans les 24 heures. Ex. du sang. 5.600.000 glob. rouges, 8.000 globules blancs.

P. 0,006.

Séance de radiothérapie, 5 heures après 22.000 globules blancs.

2^e séance 10 jours plus tard. 3 heures après. gl. rouges 4.910.000, gl. blancs 7.000.

P. 0,008.

(l'examen a été fait le jour même de l'irradiation ce qui explique l'absence de variations notables de l'antifermement ; la leucolyse ne peut avoir agi sur la formation de l'anticorps).

Nous serions évidemment tenté de voir un rapport entre l'insuffisance glandulaire que semblait présenter un de nos cas de diabète et la diminution du pouvoir antitryptique mais, nous le verrons plus loin, un cas de tuberculose au début nous a montré un chiffre analogue, et nous nous gardons de tirer actuellement aucune conclusion de ce fait malgré son intérêt.

Notons également le chiffre normal de l'antitrypsine

chez une diabétique malgré une bronchopneumonie révélée par l'autopsie, ce qui concorderait bien avec l'expérience clinique qui montre la faible réaction des diabétiques avec complications Pulmonaires : Pneumonies, et Bronchopneumonies

AFFECTIONS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE.

Un grand nombre des affections respiratoires : pneumonie, bronchopneumonies, bronchites aiguës, tuberculose sont des affections microbiennes. Nous les retrouverons en traitant du rôle des infections.

Les infections aiguës de l'appareil respiratoire nous ont montré en général une augmentation de l'antiferment.

Un cas de congestion pulmonaire aiguë mais très bénigne avait un chiffre normal.

CLXXII. — Congestion pulmonaire, 63 ans, 0,006. Foyers de râles sous-crépitaux fins à la partie moyenne du poumon, point de côté assez violent, pas de fièvre, pas d'albumine, guérison en quelques jours.

Deux cas de bronchite chronique avec emphysème avaient un chiffre normal.

CXC. — H. 42 ans, 0,006.

CCLXXVI. — F. 62 ans, toussé depuis 3 ans à la suite d'une forte bronchite, expectoration muco-purulente abondante, pas de Bac. de Koch. 0,005.

AFFECTIONS DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE.

CŒUR ET VAISSEAUX.

Poggenpohl (186) rapporte l'examen d'un certain nombre de malades atteints d'insuffisance ou de rétrécisse-

ment mitral, de myocardite, d'artériosclérose avec un pouvoir antitryptique normal.

Plusieurs auteurs ont noté cependant de l'augmentation.

Poggenpohl lui-même trouve 1 : 8 (méthode de Marcus) dans un cas d'aortite, mais il note que le malade était tuberculeux.

Brieger et Trebing dans un cas d'artériosclérose, Braunstein chez un artérioscléreux avec œdème (1 : 9) Weinberg et Laroche (220) en cas d'asystolie (1 : 8) constatent également de l'augmentation de l'antiferment.

La plupart des affections cardio-vasculaires que nous avons pu examiner, montraient un chiffre normal, même à la période d'asystolie.

CCXVI. — H. 57 ans. Insuffisance mitrale. Asystolie. Œdème des membres inférieurs, 0,006.

CXC. — H. 55 ans. Asystolie, athérome. Epanchement pleural gauche, œdème des membres inférieurs, mort 5 à 6 heures après la saignée pratiquée pour une dyspnée extrêmement intense.

Autopsie : athérome de l'aorte thoracique toute entière. Valvule mitrale sclérosée. Œdème des poumons. 0,006.

(Sérum de la saignée).

CCXLVI. — H. 58 ans, asystolie. 0,006.

CCXXIV. — F. 60 ans. Athérome, asystolie. 0,008.

CLXXXII. — F. Insuffisance aortique, aortite. Dyspnée marquée. Congestion des bases, pas d'œdèmes, pas d'albumine. 0,004.

CLXXXIII. — Insuffisance mitrale sans accidents. 0,004.

CLXXXI. — F. 68 ans. Insuffisance mitrale, ascite, œdème des membres inférieurs, gros foie, un peu d'albumine. Régime lacté. 0,004.

CXCIII. — F. 78 ans. Insuffisance mitrale. Asystolie, dysp-

née intense. Congestion des bases, ascite, œdème des membres inférieurs 1^{er} ex. 0,004 ; 2^e ex. quelques jours après ; les symptômes se sont aggravés. Sérum de la saignée 0,004. Morte le lendemain.

Trois malades nous ont donné un pouvoir antitryptique augmenté.

CCXXVIII. — F. 39 ans. Insuffisance mitrale, état de sub-
asystolie 0,003. Mais cette malade présentait une
complication : la région parotidienne était douloureuse
et tuméfiée depuis 3 jours. Il y avait un peu de fièvre. Au
bout de quelques jours le gonflement et les douleurs dispa-
raissent.

La malade paraît avoir présenté une légère *parotidite*.

CCLXXVII. — F. 30 ans. Insuffisance mitrale, asystolie.
Etat général grave. Ascite, œdème pulmonaire, œdème des
membres inférieurs et de l'abdomen. Albumine. 0,002.

Le pouvoir antitryptique est notablement augmenté.
L'œdème du tissu cellulaire, l'œdème pulmonaire sont très
marqués. Mais il n'y a là qu'un degré de plus que pour les
cas précédents.

L'amélioration s'est produite très lentement sous l'influen-
ce des toni-cardiaques.

CCXXXV. — F. 32 ans. Rétrécissement mitral. 0,003.
Mais la malade était tuberculeuse et terminait une *hémop-
ty-sie*.

Mettant à part le cas CCLXXVII pour lequel nous ne
trouvons pas d'explication de l'accroissement de l'antifer-
ment, nous pouvons donc dire que les affections cardiaques
même quand elles sont arrivées à la période d'asystolie, ne
donnent pas lieu à une réaction positive.

SANG.

HÉMORRHAGIES. — Nous avons pu déterminer expéri-
mentalement une augmentation nette mais transitoire du

pouvoir antitryptique à la suite d'hémorrhagies abondantes. Nos expériences ont porté sur le lapin.

I. — 2 kg. 300, première saignée. 15 cc. 3 janvier, 0, 01; deuxième saignée. 25 cc. 6 janvier, 2 kg. 200. 0, 005; troisième saignée. 25 cc. 8 janvier 2 kg. 200 + 0, 01; quatrième saignée. 27 cc. 10 janvier + 0, 01; cinquième saignée, 21 janvier + 0, 01.

II. — 2 k. 200, première saignée, 15 cc. 3 janvier, 0, 012; deuxième saignée, 20 cc. 7 janvier. 0, 003; troisième saignée 30 cc. 8 janvier, 2 kg. 150... quatrième saignée 10 cc. 10 janvier. . . cinquième saignée 25 cc. 12 janvier. + 0, 01; sixième saignée 21 janvier. 0, 006; septième saignée, 24 janvier 0, 016; huitième saignée, 2 février, 0, 013; neuvième saignée, 8 février, 0, 015.

III. — Première saignée 2 k. 400 15 cc. 3 janvier 0, 01; deuxième saignée 2 k. 250, 12 cc. 6 janvier 0, 003; troisième saignée 2 k. 250, 10 cc. 8 février + 0, 01; quatrième saignée 10 cc. 10 janvier, 0, 003.

IV. — Première saignée, 25 cc., 29 mars, 0, 01; deuxième saignée 30 mars, 0, 006.

ANÉMIES. — Brenner (39) Von Bergmann et Meyer ont constaté une augmentation de l'antiferment dans les anémies, la chlorose.

Le même résultat a été obtenu par Brieger et Trebing dans deux cas d'anémie pernicieuse.

Nous avons trouvé des chiffres normaux dans tous les cas qu'il nous a été donné d'observer.

CCCXI. — Anémie syphilitique (service de M. le prof. Hutinel) enfant de dix mois nourri au sein. Réaction de Wassermann positive. Amélioré par le traitement mercuriel 2.840.000 globules rouges (examen pratiqué par le Dr Tixier) 7.000 globules blancs, réaction myéloïde. P. 0, 008 (Sérum lactescent).

CCCXXIII. — Anémie et splénomégalie syphilitique (sérum donné par le Dr Parvu).

La réaction de Wassermann pratiquée rétrospectivement est positive. Ex. du sang : 600.000 globules rouges, 10.000 globules blancs. P : 0, 01.

Le taux de l'antiferment aurait pu, comme nous le verrons plus loin, contribuer à exclure le diagnostic de cancer qui paraissait probable avant l'examen anatomique.

CCCXXII. — Anémie pernicieuse apparue à l'occasion d'une grossesse (sérum dû au Dr Parvu). Le nombre des globules rouges est descendu jusqu'à 600.000.

Actuellement légère amélioration 1.200.000 globules rouges, 2.400 globules blancs, P : 0, 008.

CCCXXIV. — Anémie pernicieuse (sérum dû au Dr Parvu), 1.500.000 globules rouges, 6.000 globules blancs. P : 0, 005.

LEUCÉMIES. — Wiens et Schlecht ont constaté une augmentation du pouvoir empêchant du sérum devenant énorme à la période terminale. Dans un cas de leucémie myéloïde, Tixier et Jean Troisier (211) ont obtenu 1 : 8, augmentation nette de l'antiferment qui coïncidait avec un pouvoir protéolytique du sang extrêmement marqué.

La leucémie lymphoïde et les deux leucémies myéloïdes dont nous rapportons ci-dessous les examens avaient un pouvoir antitryptique normal :

Leucémie lymphoïde (sérum donné par notre collègue Brin), le malade est mort d'hémorragie cérébrale.

Sérum de la saignée. P = 0,008.

Leucémie myéloïde.

CCCXIX. — (Sérum donné par notre collègue Détré). 44 ans, Début de l'affection il y a 3 ans. Traité depuis le 3 octobre par le radiothérapie dans le service du Dr Bécclère et très amélioré.

Rate : 21 centimètres.

P = 0,004 29 novembre.

D'autre part même deux gouttes de sang ne provoquent pas de digestion du lait.

CCCXI. — Sérum donné par le Dr Parvu), 2.700.000 globules rouges. 420.000 globules blancs.

Malade traité par la radiothérapie, le chiffre des globules blancs a diminué jusqu'à 50.000 puis augmente de nouveau.

P = 0,008.

Poggenpohl dans un cas d'*ictère hémolytique* trouve 1 : 5 et dans un cas d'*hémoglobinurie paroxystique* 1 : 4, chiffres normaux.

Il a noté une forte augmentation 1 : 12 chez une *adénopathie cervicale aleucémique* (Lymphome malin ?).

AFFECTIONS DES GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

THYROÏDE. — Bergmann et Meyer (29) ont obtenu une augmentation de l'antiferment dans le *goître exophtalmique* et le *myxœdème* et nous verrons que Meyer fait jouer un rôle à la glande thyroïde dans la production de l'antitrypsine.

Un cas de goître exophtalmique et deux de myxœdème examinés par nous avaient un chiffre normal d'antiferment.

CCXCI. F. 45 ans. Goître exophtalmique. (Sérum donné par notre collègue Martingay). P. 0,005.

CCXXI. F. 15 ans. Myxoedème traité par la thyroïdine. Sérum un peu trouble (période digestive) Traitement cessé depuis 8 jours. P. 0,004.

CCCXII. Garçon, 7 ans 1/2. P. 0,01.

Poggenpohl a trouvé dans un cas de *sclérodermie* un pouvoir antitryptique énorme 1 : 20, mais l'auteur note qu'il n'a pu faire qu'un seul examen du sérum.

CAPSULES SURRÉNALES. — Dans un cas de *maladie d'Ad-*

dison Braunstein (37) note de l'augmentation (1 : 9). Le seul cas qu'il nous a été donné d'observer présentait une augmentation notable (P. 0,003), mais il s'agissait d'une tuberculose cavitaire et nous verrons que ce résultat concorde avec ceux que nous avons obtenus dans la tuberculose à la 3^e période.

AFFECTIONS DE L'APPAREIL DIGESTIF

En dehors du cancer on ne paraît pas avoir signalé de modifications du pouvoir antitryptique. Braunstein a obtenu des chiffres normaux dans un cas d'achylie gastrique (1 : 5).

Poggenpohl a examiné trois ulcères de l'estomac (1 : 4, 1 : 4, 1 : 5) et deux gastrites chroniques (1 : 4, 1 : 5). Nous avons obtenu des chiffres comparables dans deux cas :

CCI. H. 52 ans. Dyspepsie, Douleurs gastriques après les repas, douleurs nocturnes. Alcoolique avéré, absence totale d'Hel libre dans le suc gastrique, bon état général. Pas d'amaigrissement. P. 0,006.

CCLXXI. G. 61 ans. Dyspepsie. Signes d'hyperchlorhydrie. Pas d'amaigrissement. Vomissements fréquents. Amélioré rapidement par les alcalins. P. 0,005.

AFFECTIONS DU FOIE

Poggenpohl donne des chiffres normaux d'antitrypsine pour un certain nombre de sérums de malades atteints d'affections du foie ; Cirrhose (1 : 3, 1 : 3, 1 : 4, 1 : 4) ictère catarrhal (1 : 4, 1 : 5) calculs biliaires et cholécystite (1 : 4) hépatosplénomégalie syphilitique (1 : 2) Echinocoque du foie (1 : 2). Weinberg et Laroche (220)

pour dix cas de cirrhose atrophique du foie ont trouvé : 2, 3, 4, 4 1/2, 5, 5, 6, 6, 8, 9.

Donc augmentation de l'antiferment dans deux cas.

Weinberg (218) a d'autre part recherché le pouvoir antitryptique du sérum chez plusieurs malades atteints de kyste hydatique du foie. Il l'a trouvé normal sauf dans le cas de suppuration du kyste et il attribue par suite à ce signe une certaine valeur pour déterminer si le kyste est suppuré ou non.

Ses résultats sont les suivants ;

4, 5, 5, 5, 6, 6, 8, et en cas de suppuration 11 et 12.

D'autre part, Bergmann et Meyer, Braunstein signalent l'accroissement de l'antiferment dans l'ictère grave.

Trois cas nous ont donné : les deux premiers un chiffre normal, le troisième un pouvoir antitryptique augmenté mais il s'agissait manifestement d'une infection.

CCXII. — H. 52 ans. Cirrhose, ictère, insuffisance hépatique.

Gros foie avec ictère peu prononcé malgré une décoloration complète des matières fécales, pas de pigments biliaires dans les urines. Prostration très marquée.

0, 004.

Dix jours plus tard l'état général s'améliore, il reste encore un peu de fièvre (38°, 2), l'ictère diminue. Les matières se recolorent.

CCXLV. — D. 18 ans, dégénéré, foie et rate hypertrophiés grosse ascite opalescente.

0, 006.

CCLXV. — M. femme de 48 ans. *Angiocholite*.

0, 003.

Oscillations thermiques, état général grave, sub'ictère, gros foie un peu douloureux, pas de splénomégalie.

AFFECTIONS DES REINS.

Dans les néphrites avec cachexie, Brieger et Trebing, Herzfeld ont trouvé une augmentation du pouvoir antitryptique. Le même résultat a été obtenu par Poggenpohl dans trois cas de néphrite chronique avec œdèmes (1 : 6, 1 : 8), alors que plusieurs cas de néphrite sans œdème avaient une quantité normale d'antiferment. (1 : 3, 1 : 4, 1 : 5). Il insiste sur ce fait et remarque que dans un de ces cas le taux de l'antiferment est tombé de 1 : 8 à 1 : 5 après la disparition des œdèmes.

Plusieurs cas de néphrite observés par nous avaient un pouvoir antitryptique normal, bien que certains de ces malades aient présenté des œdèmes.

CCCXXXIX. — Enfant de 9 ans. (Sérum donné par notre collègue Lagane).

Urémie convulsive à type éclamptique. Néphrite hématurique, pas d'œdème. *Hémoly-sines dans l'urine et dans le sérum*, 0,004.

Remarquons le pouvoir antitryptique normal malgré la présence d'anticorps hémolytiques.

CCVII. — H. 20 ans. Néphrite. Urémie. Œdème aigu du poumon. Albumine : 2 gr. par litre.

Réaction de Wassermann négative.

Saignée. Meurt quelques heures après. P. : 0,004.

Autopsie, œdème pulmonaire généralisé.

Adhérences pleurales, pas de tuberculose.

Symphyse cardiaque. Reins atrophiés, scléreux.

CCXL. — H. 51 ans. Urémie. Congestion des bases.

Œdème des membres inférieurs. Albumine. 1^{er} ex. : 0,004. 2^e ex. : 6 jours après. Amélioration notable des symptômes, 0,006.

CCLXXVIII. — F. 31 ans. Urémie. Entrée avec une dyspnée extrêmement marquée. Anasarque.

Saignée. Mort 2 heures après, 0.008.

Autopsie : œdème pulmonaire. Reins scléreux.

CXXA. — F. 23 ans. Néphrite scarlatineuse, hématurie.

Pas d'œdème, 0,007.

La guérison a été obtenue.

Dans deux cas il y avait augmentation.

CCLXXII. — H. 40 ans. Urémie. Albuminurie ancienne.

Brusquement dyspnée très intense et mort en quelques heures, pas d'œdème des membres. Saignée, 0,003.

Autopsie : néphrite atrophique très avancée. Gros cœur. Œdème pulmonaire très intense.

CCXCV. — Garçon de 4 ans (Service du Professeur Hutinel). Hérédo-syphilis, tuberculose, *dégénérescence amyloïde*. Gros foie, grosse rate.

Réaction de Wassermann positive. Anasarque, 12 gr. d'albumine par litre d'urine.

Fistule de la cuisse gauche et tuméfaction costale contenant un pus assez consistant qui a tuberculisé le cobaye. Absence de digestion du sérum de bœuf coagulé par le pus de la fistule et celui de l'abcès costal. Sang : 12000 globules blancs. P. : 0,001 (Urines : 0,001).

Autopsie : *Dégénérescence amyloïde* des viscères, tuberculose généralisée, lésions de néphrite. Pas de suppuration.

Il n'y avait pas de suppuration due aux pyogènes et l'albuminurie ne nous paraît pas pouvoir expliquer l'augmentation considérable de l'antiferment. Peut-être des lésions des globules blancs sont-elles en cause ?

AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX.

Certains auteurs auraient observé une augmentation du pouvoir antitryptique dans les maladies du système nerveux : dans le tabès (Bergmann et Meyer), la myélite

syphilitique (Braunstein), les affections mentales avec cachexie (Brieger et Trebing), l'hystérie (Bergmann et Meyer, Schütz et Chiarolanga) et même la neurasthénie (Bergmann et Meyer).

D'autres au contraire rapportent des chiffres normaux : dans la polynévrite alcoolique (Poggenpohl. 1 : 4), les affections mentales avec cachexie (Bergmann et Meyer), l'épilepsie (Poggenpohl 1 : 4), la neurasthénie (Braunstein. 1 : 5 — 1 : 5 — 1 : 6).

Poggenpohl a recherché le pouvoir antitryptique du sérum dans cinq cas d'affections des méninges et l'a trouvé normal.

Hémorragie méningée — 1 : 4.

Hémorragie cérébrale — 1 : 5.

Méningite syphilitique — 1 : 5.

Méningite cérébro-spinale épidémique — 1 : 5.

Méningite tuberculeuse — 1 : 4.

Nous avons pu examiner le sérum d'un nombre assez considérable (17) de sujets atteints d'affections du système nerveux. Nous n'avons jamais trouvé d'augmentation du pouvoir antitryptique sauf dans certains cas de méningite cérébro-spinale.

CLXXIII. — H. 49 ans. Hémiplégie avec aphasie consécutive à une plaie du cœur. Date d'un mois, état général excellent. P : 0,01.

CCIX. — F. 49 ans. Hémiplégie, date de quelques jours, sans ictus. Réaction de Wassermann négative, bon état général, traces d'albumine. P : 0,01.

CXCV. — H. 55 ans. Hémiplégie légère. Syphilis datant de 28 ans. R. de Wassermann positive. pas d'albumine. P : 0,006.

CCCXVI. — Enfant de 15 ans. Encéphalopathie datant de

la première enfance. Mouvements athetoso-choréiques. — P : 0,01.

CLXXXIX. — H. 60 ans. Ictus il y a quelques jours. Actuellement simple parésie des membres. Ulcère variqueux, gros furoncle du dos. P : 0,004.

CLXII. — Hémiplégie syphilitique. P : 0,004.

CXCV. — Hémiplégie syphilitique. P : 0,006.

CLII. — Hémorragie cérébrale, sans fièvre, datant de quelques jours. P : 0,006.

CCLXXIII. — H. 40 ans. Syphilis médullaire, état général excellent. P : 0,008.

CXIII. — Paralyse générale, 38 ans, syphilis méconnue. R. Wassermann positive. P : 0,009.

CLXXXVI. — F. 35 ans. Epilepsie. P : 0,006.

CLXXXVII. — H. 41 ans. Epilepsie, traces d'albumine. P : 0,006.

CLII. — H. 20 ans, névralgie sciatique survenue à la suite d'une méningite cérébro-spinale contractée 1 an 1/2 auparavant : 21 juin. 0,006, 8 juillet. 0,006, (avec deux pancréatines différentes).

CVI. — H. 52 ans. Lumbago, état général excellent. P : 0,004.

CCXIV. — H. 32 ans. Lumbago, état général excellent. P : 0,006.

CCXXXII. — F. 62 ans. Lumbago et douleurs de la jambe gauche. P : 0,007.

CCXX. — H. 21 ans. A eu la rougeole il y a 3 mois. Quelques jours après, ballonnement et tuméfaction du ventre et douleurs abdominales. On pense à une collection purulente. Incision au niveau de la fosse iliaque sans rien trouver.

Actuellement le malade assez amaigri présente une contracture de psoas qui détermine de la claudication.

En l'absence de signes organiques on diagnostique une *contracture hystérique du psoas*. Réaction de Wassermann négative. P : 0,006. Le malade est revu deux mois après, sa claudication a disparu.

2. Intoxications.

Loeper et Esmonet (146) ont trouvé dans l'intoxication phosphorée le sérum des lapins et des cobayes deux ou trois fois moins empêchant que celui des animaux témoins. Kurt Mayer a obtenu des résultats comparables. Braunstein (37) a vu au contraire doubler le pouvoir antitryptique des cobayes et des lapins après des injections de phloridzine et de phosphore.

Nous avons examiné le sang de deux malades ayant présenté des érythèmes à la suite d'applications d'une pommade pour le premier, d'injections d'une substance qui n'a pu être déterminée exactement pour le second, (probablement purgatif à la phénolpthaléine).

XXI. — H. 18 ans. Erythème. Blennorrhagie. Cirrhose au début. A la suite d'applications d'une pommade destinée à guérir une phthiriasse pubienne, il a présenté de la desquamation du scrotum. Quelques malaises, de la céphalée, éruption morbileiforme de la face et des membres, scarlatineiforme sur le tronc.

1^{er} ex. 22 octobre 1909. P : 0,008 — 16.400 globules blancs (83 % polynucléaires, 4 % éosinophiles).

2^e ex. 3 novembre, l'éruption est terminée. P. 0,004 — 15.900 globules blancs (69,6 polynucléaires, 2,3 éosinophiles).

XXXV. — H. 23 ans. Erythème médicamenteux. Tuberculose. L'érythème scarlatineiforme est apparu à la suite de l'absorption d'un médicament. (Phénolpthaléine ?)

1^{er} ex. 11 octobre 1909. P : 0,005. 20.800 globules blancs (17.800 polynucléaires, 2.300 mononucléaires).

2^e ex. 14 octobre. P. : 0,01.

Il est en outre tuberculeux. Respiration soufflante au sommet droit. Abscès froid costal.

Ces cas sont assez complexes.

Mais nous avons pu examiner le sérum de deux chiens intoxiqués l'un par le phosphore et le sublimé, l'autre par la cantharidine, en injections sous-cutanées (1).

1 — Chien phosphoré et intoxiqué par le sublimé.

1^{re} injection : 15 cc. sublimé à 1 p. 1000 ; 4 jours après 3 cc. d'huile phosphorée 1 %. 1 semaine après 8 cc. de sublimé. Tué 8 jours après par saignée. Albuminurie très abondante, pigments biliaires dans l'urine. 26 gr. d'urée par litre d'urine, 0.70 par litre de sérum.

Ex. histol. Foie : congestion, état granuleux des cellules, pas de lésions d'ictère grave. Néphrite très intense, épithéliums dégénérés. P. 0,009.

2. — Chien ayant reçu des injections de cantharidine : dix injections de 4 cc. d'un mélange de cantharidine (0,004 par cc.) 6 cc. deux jours de suite. Tué deux jours après. 31 gr. 5 d'urée par litre d'urine ; 0,75 par litre de sérum. Pigments biliaires dans l'urine, très légère couche d'albumine. P : 0.008.

Ces deux chiffres 0,009 et 0,008 correspondent à des teneurs normales en antitrypsine pour le sérum de chien. Nous n'avons donc pas constaté, contrairement à Braunstein, une augmentation de l'antiferment en rapport avec l'intoxication.

3. Infections.

MALADIES INFECTIEUSES AIGUES.

Wiens et Schlecht (230) ont observé des variations du pouvoir antitryptique au cours des maladies infectieuses aiguës : scarlatine, érysipèle, diphtérie. D'abord très faible, au stade de polynucléose, l'antiferment augmen-

(1) Nous devons ces sérums à l'obligeance de notre collègue Léon Kindberg.

terait beaucoup avec la mononucléose de la convalescence. Ils pensent en effet pouvoir établir une relation directe entre l'abondance des mononucléaires et la quantité d'antitrypsine. Ils auraient constaté la présence d'une quantité notable d'antiferment pendant toute l'évolution de la fièvre typhoïde, et attribuent ce résultat à la formule leucocytaire spéciale à cette affection.

Eisner (74) note également un pouvoir antitryptique augmenté dans quelques cas de fièvre typhoïde. Poggenpohl, au contraire, a examiné dix-huit cas de fièvre typhoïde et n'a trouvé la réaction augmentée que trois fois. Il s'agissait de fièvres typhoïdes compliquées (diarrhée verte, 1 : 6, endocardite, 1 : 10. Bronchopneumonie 1, 10).

Dans un cas de rhumatisme articulaire aigu, deux de rhumatisme gonococcique, Poggenpohl note des chiffres normaux : 1 : 4. Un cas de méningite cérébro-spinale a donné à cet auteur 1 : 5, chiffre normal. Weinberg et Laroche ont constaté une augmentation notable (1 : 8) dans un cas de pleurésie séro-fibrineuse à streptocoques.

Nous avons pu, dans le service de notre maître, M. le Dr Teissier, à l'hôpital Claude-Bernard, examiner un nombre assez considérable de sérums de sujets atteints de maladies infectieuses.

SCARLATINE. — XXXVII. — F. 34 ans. rechute, période d'éruption. 14.460 leucocyt. (84 % polyn. 13,6 grands mon. 1,6 lymphocytes, 0,6 éosinophiles) P ; 0,008.

XLII. — H. 17 ans. période d'éruption. Congestion pulmonaire. 12 730 leuc. (63 % polyn. 24,3 grands mon. 9 moy. mon. et lymph. 2,3 éosin. 1,3 mastzellen. P. 0,01.

XLVIII. — H. 13 ans, période d'éruption, P : 0,008.

LXXII. — F. Scarlatine simple, période d'éruption ; temp. 41°. P : 0,008.

LXXXII. — H. 46 ans. Amaigrissement marqué. Fin de la période d'éruption. P : 0,006.

XCVIII. — H. 40 ans. Variole 4 ans auparavant. Tuberculose 1^{re} période. 3^e jour de l'éruption, un peu d'albumine. temp. 39°6. P. 0,008.

CII. — F. 23 ans, période d'éruption.

Cedème de la face, albuminurie. Accouchée depuis une quinzaine de jours, allaite son enfant.

Ex. du sang, 4. 200.000 globules rouges, 8.600 globules blancs.

P. 0,007.

CXXX. — F. 23 ans. Néphrite scarlatineuse hématurique. Albumine abondante, pas d'œdèmes, disparition de l'albuminurie au bout de quelques jours.

P. 0,007.

CXVIII. — P. homme. 28 ans. Scarlatine grave, délire, Albuminurie. période d'éruption.

P. 0,006.

La guérison a été obtenue.

CXL. — H. 21 ans, convalescent. Syphilitique depuis 2 mois 1/2. Roséole encore visible au moment de l'entrée. 4 mars : P. 0,008. 7 mars : 3 g. d'albumine. 10.500 globules blancs (61 % Pol. neutrophiles). P. 0,005. 24 mars, jour de la sortie, plus d'albumine. P. 0,008.

CXLI. — F. 21 ans, période d'éruption P. 0,006.

CXLIII. — F. 24 ans, accouchée depuis 4 jours, ictère ; période d'éruption. P. 0,006.

2^e examen, 4 jours après P. 0,01.

CXLVI. — F. Scarlatine bénigne. éruption presque disparue P. 0,01.

CXLVII. — F. 17 ans, période d'éruption : P : 0,005 (26. 250 globules blancs).

— H. Rechute, période d'éruption. P : 0, 008.

CCLXX. — H. éruption assez intense temp. 38° 5.

P : 0, 006.

CCLXXII. — Éruption discrète. temp. 38° 6. P. 0, 006.

Ces cas se rapportant à des périodes diverses de la scarlatine nous ont tous montré un pouvoir antitryptique normal.

ROUGEOLE. — La rougeole nous a donné également des chiffres normaux sauf en cas de bronchopneumonie.

XXXIV. — F. 17 ans, Rougeole légère, début il y a 18 jours, temp. 37° 8. quelques douleurs articulaires. 9.800 leucocytes (4. 700 Polyn.) P : 0, 006.

XXXVIII. — F. 21 ans, allaite. Temp. 40°, 7. 500 leucocytes 5. 400 polyn.). P : 0, 008.

LXXV. — Enfant d'un an, éruption terminée. P : 0, 008 (sérum lactescent).

CXIX. — H. 25 ans, éruption très intense, phénomènes généraux marqués. Période d'éruption. 10. 235 leucocytes. (86 % polyn.). P : 0, 007.

CXXIX. — H. 20 ans, 4^e jour de l'éruption, celle-ci a disparu. Temp. 37° 6. P. 0, 009.

CXXXVIII. F. 36 ans, accouchée depuis six jours. Éruption marquée qui date de deux jours P : 0, 01.

CLXVII. — H. Rougeole, otite double, mastoïdite. Trépané. Température 40°. Éruption terminée. P : 0, 008.

Trois cas nous ont donné une augmentation notable. Tous trois étaient des broncho-pneumonies. Ils ont tous guéri.

CXXXI. — 17 mois, Rougeole, broncho-pneumonie. Entrée le 16 février, sortie le 16 mars. 23 février. P : 0, 003.

CXXXII. — 2 ans. Rougeole. broncho-pneumonie. entrée le 11 février, sortie le 4 mars. 23 février. P : 0, 002.

LXXXI. — Enfant, rougeole et broncho-pneumonie. P : 0, 003.

VARIOLE. — Plusieurs cas de variole ont montré un pouvoir antitryptique normal. Un seul, compliqué de broncho-pneumonie, manifestait de l'augmentation.

LXIII. — F. 32 ans. Variole très discrète.

P : 0, 005. 8.700 glob. blancs (5.700 polyn. .

CIX. — F. variole cohérente. Période d'état. P : 0, 008.

CX. — Varioloïde très discrète. Période d'état. P : 0, 009.

CXX. — F. 39 ans, entrée à l'hôpital Cl. Bernard le 7 février 1910. 1^{re} ex. 9 février. Eruption cohérente non encore suppurée. P : 0, 006 : 14.065 glob. blancs. (9.800 polyn. 4.000 mon. (2^e ex. 11 février. Suppuration légère. 5.000 glob. blancs. (2.980 polyn. 2.090 mon.). P : 0, 008 (méthode de Marcus 1 : 4). 3^e ex. 14 février, bon état général, les pustules commencent à sécher. 9.680 gl. blancs. (3.000 polyn. 6 200 mon.). P : 0, 006.

CXXV. — H. 33 ans. Variole cohérente. Suppuration. P : 0, 007 (15.930 gl. blancs). Convalescence : P : 0, 008.

CXXVI. — H. 36 ans. Variole cohérente, entrée le 17 février, au 3^e jour. Eruption papuleuse. Temp. 40°. 10.500 globules blancs. 18 février : 0, 007, 22 février : 0, 006. Suppuration, 14.500 globules blancs.

CXXXVI. — F. 25 ans. Variole confluyente hémorragique secondaire. Enceinte de 6 mois, a succombé. 8.400 leucocytes. 0, 005.

CLXV. — H. 52 ans. Variole cohérente, non encore suppurée. Pas d'albumine, temp. 37°. 0, 008.

LXXXIX. — Enfant d'un an. Variole confluyente. Début de suppuration, mort le soir même.

16.200 globules blancs (2.057 polynucléaires 14.670 mononucléaires. 2,7 % myélocytes basophiles, 0,7 % myélocytes éosinophiles). P : 0, 003.

C'est le seul cas dans lequel l'antiferment se soit

montré augmenté. L'autopsie a révélé de la broncho-pneumonie.

Un certain nombre des varioles observées ont abouti à la suppuration. Remarquons cependant qu'il s'agit d'une suppuration très spéciale sur laquelle agit le traitement par le xylol qui se montre très efficace. Nous n'avons pas observé, grâce à ce traitement qui est employé d'une manière systématique à l'hôpital Claude-Bernard, les grandes suppurations décrites par les auteurs classiques. Nous n'avons pas eu l'occasion d'examiner le sérum de sujets présentant des abcès multiples, de la furunculose, assez fréquents pourtant, à la période de déclin de la maladie et sur lesquels le xylol ne paraît avoir aucune action.

VARICELLE. — CXXXV. — H. 31 ans. Ulcère variqueux, cicatrices anciennes sur le thorax (probablement suppuration tuberculeuse). P : 0, 009.

CXLIV. — H. 26 ans. 0, 009,

Pouv. antitryptique normal dans ces deux cas.

DIPHTHÉRIE. — LXXXIV. — F. 26 ans. A guéri. P : 0, 006.

XCIV. — F. garçon 3 ans. A guéri. P : 0, 01, pouvoir antitryptique normal.

COQUELUCHE. LXX. — Enfant avec broncho-pneumonie, 0, 002.

Dans ce cas la complication broncho-pulmonaire nous paraît être la raison de l'augmentation du pouvoir antitryptique.

OREILLONS. — Nous avons examiné trois cas donnant tous une réaction normale.

XLII. — H. 18 ans. Orchite ourlienne. 10.900 leucocytes. P : 0, 008.

2° ex. 19.600 gl. blancs 47,6 % Polyn. 42,6 grands mon. 9 moy. mon. et lymph. 0,6 éosin. P : 0, 01.

CLV. — H. 27 janv. 0, 006, 31 janv. orchite depuis la veille 14.560 glob. blancs. P : 0, 006.

CLXI. — H. P : 0, 006.

Il y a une leucocytose marquée dans certains de ces cas mais une leucocytose assez particulière, comme l'on sait, qui porte surtout sur le chiffre des mononucléaires.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU. — XLIV. — H. 20 ans. 1^{re} atteinte. Angine, complic. cardiaque, endopéricardite.

P : 0, 006.

CCLXXIX. — H. 32 ans. 3^e atteinte de rhumatisme durant depuis 8 jours, rien au cœur, un peu d'albumine. P : 0, 003.

Augmentation nette dans un cas qui se présentait cependant au point de vue clinique comme une forme beaucoup plus bénigne de l'affection.

FIÈVRE TYPHOÏDE. — Nous avons examiné le sérum de quatre typhiques. Le pouvoir antitryptique était normal comme dans les cas de Poggenpohl.

XXXIX. — H. Fièvre typhoïde sans complications mais avec rechute. Entré le 15 octobre.

1^{er} examen, le 18 octobre, à la période d'état. 6.600 glob. blancs (4.300 polyn. 2.300 mon.). P : 0, 01.

2^e examen. 20 oct. 11.870 globules blancs. (6.700 polyn. 5.000 mon.). P : 0, 007.

3^e exam. 22 oct. 13.100 globules blancs (7.000 polyn. 5.900 mon.). P : 0, 005.

4^e exam. 29 oct. coïncide avec la chute de la fièvre. 9.760 glob. blancs (2.700 polyn. 7.000 mon.). P : + 0, 01.

5^e exam. 23 nov. Rechute. 16.440 glob. blancs (10.800 polyn. 6.400 mon.). P : + 0, 01.

6^e ex. 3 janvier, encore fébricitant. P : 0, 01.

7^e ex. — 2 février, convalescent. P : + 0, 01 (méthode de Marcus 1 : 5).

Le malade était très affaibli et très amaigri par cette longue maladie. Si ces conditions pouvaient augmenter le pouvoir antitryptique comme le pensent Brieger et Trebing, Braunstein, Fürst, il semble qu'elles soient réalisées dans ce cas, et cependant, le pouvoir antitryptique semble plutôt diminué, quoique nous n'ayons pas mesuré sa limite inférieure.

C. — F. 20 ans, période d'état, tempér. 40°. P : 0, 008. Terminée par guérison.

CCXXIV. — F., entrée avec phénomènes généraux graves, tempér. 40°. Sérodiagnostic positif à 1/50, morte 2 h. 1/2 après la prise de sang, pas de lésions intestinales à l'autopsie. P : 0, 005.

CLVII. — H., 42 ans, fièvre irrégulière depuis plusieurs semaines, pas de grosse rate, pas de diarrhée. Diagnostic hésitant avec tuberculose aiguë. Sérodiagnostic positif à 1/50. A guéri. P : 0, 008.

DYSENTERIE. — CLXXI. — Femme de 77 ans. P : 0, 006.

Début la veille. Pas d'amaigrissement, pas d'albumine, pas de fièvre. Cède aux lavements d'ipéca.

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUES. — (Contrôlés dans tous ces cas par l'examen et la culture).

LIV. — F. 20 ans, amaigrie, période d'état, liquide céphalo-rachidien trouble, polynucléaires. Pas de complications pulmonaires. Avant les injections de sérum. P : 0, 002.

Liquide céphalo-rach. P : 0.

CXVI.—H. 52 ans. Depuis 3 semaines, mauvais état général, courbature, céphalée. Le 10 déc. 40°. Le 12 déc., ponction lombaire, liquide louche, hypertendu.

Injection de 30 cc. de sérum de Dopter. Arrive dans la soirée à Claude-Bernard. Agitation marquée, raideur de la nuque, Kernig, myosis, langue sèche.

Ne peut répondre aux questions. Pas de complication pulmonaire. Albumine dans les urines.

13 déc. -- P : 0,006.

Meurt le 18 décembre, l'autopsie montre un exsudat purulent sur les méninges médullaires.

LXXIII.—H. 34 ans. S. typiques de mén. cérébro-spinale. Polynucléaires abondants dans le liquide céphalo-rachidien. Avant le sérum. P : 0,002.

Mort 5 jours après.

LXXIV.—B. homme, 47 ans. S. typiques, liquide céphalo-rachidien : Polynucléaires, méningocoques.

Entré le 25 déc. 1903. Inj. de sérum. — 27 déc. 0,005. — 3 janvier, 0,003 (persistance de la fièvre). A guéri.

LXXVII.—H. 27 ans, entré le 30 décembre 1909 avec des S. typiques de mén. cérébro-spinale, liquide céphalo-rachidien louche, polynucléaires. Inj. de sérum de Dopter.

31 déc. P : 0,005. 9.200 globules blancs.

3 janv. P : 0,007. 6 800 globules blancs.

7 janv. P. 0,007.

2 février. Convalescent, amaigri. P : 0,01.

CVI.—H. mén. cérébro-spinale. Tub. pulm. 2^e période. A eu de nombreuses injections de sérum. Convalescent, temp. 38°. P : 0,006.

CXVII.—H. 47 ans, mén. cérébro-spinale typique traitée par le sérum de Dopter. Amélioration des symptômes, temp. 38°. Eruption sérique. P : 0,007.

CXXIII.—Garçon 14 ans, entré le 14 février 1910. Mén,

cérébro-spinale typique. Liquide céphalo-rachidien louche : polynucléaires. Injection de sérum.

17 février. P : 0,005. 9.370 leucocytes.

24 février P : 0,007. (Eruption sérique).

CXXVIII. — F. 16 ans, entrée le 17 février 1910. Signes typhiques, délire, Kernig. Ponction lombaire : liquide louche. Temp. 39°. Injection de sérum. 18 février. P. 0,006. 23 février. P : 0,007 (temp. 40°). Décédée le lendemain. A l'autopsie exsudat purulent sur les méninges cérébrales et médullaires.

CXXIII. — Garçon, 14 ans. Entré le 14 février 1910. Ménning. cérébro-spinale typique, liquide louche, polynucléaires, 17 février P : 0,005. 9.375 leucocytes. 24 février P : 0,007 (Eruption sérique).

La plupart de nos cas nous ont donné un pouvoir antitryptique normal ce qui peut paraître en contradiction avec l'opinion que nous développerons plus loin que la réaction antitryptique paraît surtout en rapport avec la résorption des ferments leucocytaires.

La plupart de ces examens ont été faits après injection du sérum qui paraît neutraliser directement ces ferments.

Des trois cas qui présentaient de l'augmentation de l'antiferment, deux n'avaient pas encore reçu de sérum et le troisième n'avait pas eu d'injections depuis quelques jours déjà.

INFECTIONS AIGUES LOCALISÉES NON SUPPURATIVES.

BRONCHITE AIGUE. — Poggenpohl avait trouvé un chiffre normal de l'antiferment dans un cas de bronchite aiguë (1 : 4).

Plusieurs cas qui ont rapidement guéri nous ont montré au contraire de l'augmentation.

CCXXXIV. — F. 27 ans. Tousse depuis quelques jours

Température 38°. Râles ronflants et sibilants dans la poitrine. Pas d'albumine. Expectoration muco-purulente.

P. : 0,003.

CCLXXIV. — Garçon de 15 ans. Congestion pulmonaire et bronchite simple. P. : 0,003.

CCXXIX. — H. 20 ans. 1^{er} ex. 16 juillet. P. : 0,004.

2^e ex. P. : 0,003.

BRONCHOPNEUMONIE. — Un cas de bronchopneumonie grippale a donné à Poggenpohl une forte augmentation de l'antiferment (1 : 15).

Nous avons obtenu des résultats comparables :

LXX. — Un an. Bronchopneumonie de la base gauche et coqueluche datant de 3 semaines. Asthénie profonde, asphyxie, cyanose, dyspnée intense.

La ventouse de sang est prise à onze heures du matin, mort à sept heures du soir.

Autopsie : Bronchopneumonie, 0,002.

LXXI. — Un an et demi. Rougeole, mort quatre jours après l'examen du sang.

Autopsie : Bronchopneumonie. P. 0,003.

CXXXI. — Nourrisson. Rougeole, guérison. P. : 0,003.

CXXXII. — Nourrisson. Rougeole, guérison. P. : 0,002.

CCXCII. — Adulte, période de déclin de la bronchopneumonie. P. : 0,003.

Dans un cas au contraire, il n'y avait pas d'augmentation :

CCCVIII. — Enfant d'un an et demi amenée parce qu'elle a des convulsions. Reste quelques jours dans le service et contracte une bronchopneumonie.

Début : le 15 novembre. Le 19 l'affection est encore en activité. Temp. : 39°, 38°E.

P. : 0,001.

Défervescence le 20 au soir.

Plusieurs jours après on constate encore la persistance des signes physiques.

Dans ce cas on pourrait peut-être admettre une légère diminution précritique du pouvoir antitryptique comme on l'a signalé dans la pneumonie.

PNEUMONIE. — Tous les auteurs sont d'accord pour admettre l'augmentation du pouvoir antitryptique dans la pneumonie.

Ascoli et Bezzola (11-12) l'ont constaté dans quinze cas. Le pouvoir antitryptique croît pendant une première période jusqu'au début de la crise, il reste stationnaire pendant une deuxième période puis diminue quand s'amendent les phénomènes locaux. Bittorf (33) trouve au contraire la quantité d'antitrypsine diminuée au moment de la crise, diminution suivie bientôt d'un accroissement de l'antiferment. Il attribue la diminution à l'accumulation de ferment protéolytique dans le sang au moment de la crise.

L'augmentation de l'antiferment est presque constante pour Poggenpohl qui trouve les chiffres suivants : 9, 11, 7, 12, 12, 12, 15, 15, 5 (dans ce dernier cas l'absence d'augmentation serait due, pour l'auteur, à la cachexie du malade). Poggenpohl constate une chute rapide après la crise : 3^e jour 1 : 9. 6^e jour 1 : 12. La crise a lieu au 8^e jour, deux jours après 1 : 3.

Un cas de pneumonie nous montre l'augmentation de l'antiferment.

LV. — Fille de 11 ans, entrée le 23 novembre 1909 le 3^e

jour d'une pneumonie. Un peu d'albumine dans les urines. Temp. 40° 4.

Le 24, 1^{er} examen. 38,420 globules bl. (29.000 polyn. 7.750 mon.). P : 0, 003.

Le 25, temp. 40° 5, pouls 126. Le 26. 2^e examen, temp. 40° 3, pouls 120. 43.300 globules bl. (40.100 polyn.). P : 0, 001.

Le 30, 3^e examen, chute brusque de la température à 37°, pouls 72, 6.800 globules blancs. (4.080 polyn. 2.000 monon.). P : 0, 002.

1^{er} décembre. L'auscultation est redevenue normale, temp. 35° 6.

6 décembre, 4^e examen. P : 0, 002.

11 décembre, 5^e examen, jour de la sortie. P : 0, 004, retour à la normale.

La persistance de l'augmentation de l'antiferment dans ce cas contraste avec la rapidité de sa disparition dans ceux que rapporte Poggenpohl.

Un autre cas de pneumonie franche nous a montré une quantité normale d'antitrypsine. Il s'agissait peut-être de neutralisation de l'antiferment par le ferment comme le pense Bittorf.

CCXCVI. — Garçon de 5 ans.

7 novembre. 39°. 8 nov. 40°, 40° 6.

9 nov. 39°, 40°. P : 0, 006.

10 nov. 36° 8, 37°. Les signes d'auscultation ont disparu.

GANGRÈNE PULMONAIRE. — CCXXXIX. — H. 45 ans. Début il y a 8 jours par de la fièvre, des frissons. A l'entrée asthénie très marquée, haleine fétide, expectoration abondante et fétide, température 38° 2 la veille au soir, 39° 6 le matin de l'examen. A l'auscultation foyer pulmonaire gauche. Envoyé dans un service de chirurgie. P : 0,004.

Malgré l'allure pneumonique du processus la réaction a été normale.

ANGINES. — Brieger et Trebing trouvent dans un cas un pouvoir antitryptique augmenté. Il s'agissait d'angine gangréneuse compliquée de septicémie. Les angines simples (nous rangeons les angines phlegmoneuses dans les suppurations) montraient une quantité normale d'antiferment.

XLV. — Garçon de 16 ans, angine pultacée, début le 7 novembre : 39°2, le 8 nov, 38°9, 40°1, le 9 nov. 39°6, puis descente graduelle jusqu'à 37°, traces d'albumine, 7,500 leucocytes (5 250 polyp. 2.000 monon.) 8 nov. P. : 0,006, 15 nov. (jour de la sortie) P : 0,004.

LXV. — Garçon de 16 ans, angine simple. Céphalée, 38°6, pouls à 100. P : 0,007.

CXXVII. — H. 27 ans. Angine simple. Malade depuis cinq jours, temp. 40°. Grosse amygdale rouge, un peu d'albumine P : 0,006.

CLVIII. — H. 19 ans. Angine simple datant de 3 jours. P : 0,004.

APPENDICITE. — Un cas d'appendicite, sans abcès, sans réaction péritonéale marquée nous a donné un chiffre normal.

CCXLVI. — H. début depuis huit jours, température 37°4. P : 0,004.

Les suppurations augmentant notablement l'antiferment, comme nous le verrons plus loin, nous nous demandons s'il n'y aurait pas intérêt à pratiquer la recherche du pouvoir antitryptique pour déceler la suppuration périappendiculaire.

SUPPURATIONS

La plupart des auteurs qui ont recherché le pouvoir antitryptique du sérum dans les suppurations admettent son augmentation constante lorsqu'il existe une collection purulente aiguë.

Chez 23 malades atteints d'affections suppuratives diverses, l'examen du sérum a montré à Landois (137) un pouvoir antitryptique constamment augmenté.

Yamamouchi a obtenu le même résultat dans 15 cas de suppurations.

Lust l'a recherché dans l'empyème métapneumonique.

La réaction est positive. L'auteur rapporte un cas d'empyème chez lequel l'examen pratiqué avant et après l'évacuation du pus montra peu d'influence de la ponction. Après évacuation d'un demi-litre de pus, la courbe de l'antiferment s'éleva à deux reprises.

Weinberg (218) insiste sur l'intérêt de la réaction pour reconnaître la suppuration des kystes hydatiques, le taux de l'antitrypsine étant normal dans les kystes hydatiques non suppurés.

2 kystes hydatiques suppurés lui ont respectivement donné 1 : 11 et 1 : 12, chiffres considérables, alors que dans les kystes non suppurés on trouve de 1 : 4 à 1 : 5.

Quelques sérums de malades suppurants nous ont montré un accroissement de l'antiferment.

CCLXXXV. — Garçon de 16 ans. *Pyélonéphrite*. frissons. point de côté, sans signes pulmonaires.

Au moment de l'entrée, le 15 octobre, fièvre (40°, 2). La température descend progressivement pour atteindre 37° le 20. Le soir de ce même jour elle remonte à 39°, 2 s'accom-

pagnant de vives douleurs dans la région lombaire et d'une décharge de pus dans les urines (polynucléaires). A ce moment, P. 0,003.

CLXXVI — F. 30 ans. *Salpingite avec abcès pelvien*. Réaction péritonéale, température 39°3. P : 0,002.

Les jours suivants les phénomènes péritonéaux, diffus au début, se localisent ; les phénomènes généraux, la fièvre, disparaissent et la malade est transportée en chirurgie présentant une collection pelvienne dure, bien délimitable par la palpation.

CCLXXXIV. — *Salpingite suppurée*. Fausse-couche il y a un mois. Fièvre, douleurs, tuméfaction dans un cul-de-sac vaginal. P. 0,002.

CCLXXXII. — 54 ans. Brûlures étendues de la région fessière, large eschare, suppuration (pyocyanique), temp. 40°. P. 0,003.

La température reste élevée 5 à 6 jours puis redescend à 37° en même temps que l'état local s'améliore.

CXXVII — H. 35 ans. Abcès de la langue ou glossite aiguë. La moitié gauche de l'organe fait une saillie d'une dureté ligneuse. Ponction exploratrice négative. P. 0,001. Envoyé en chirurgie. La saillie linguale disparaît spontanément au bout de quelques jours.

CLVI. — H. 49 ans. *Phlégmon de l'amygdale*. Dysphagie violente. Temp. 38°6. Céphalée, otalgie, trismus, œdème étendu au voile. Amygdale droite saillante et rouge, quantité notable d'albumine, 15.900 leucocytes (74 % polyn.). P : 0,002. Cinq jours après, le pus est évacué, l'albuminurie persiste. P : 0,009.

GCXXXVII. — H. 22 ans. *Angine phlegmoneuse* presque terminée. P : 0,003.

Une angine phlegmoneuse dont le pus était en partie évacué avait une quantité normale d'antiferment.

CXXII. — H. 26 ans. P : 0,005 (15.600 globules blancs), albuminurie légère. Six jours après, guéri. P : 0,007.

Une autre suppuration nous a donné un chiffre normal mais il s'agissait d'un pus tuberculeux qui ne put servir d'antigène n'étant pas protéolytique.

CCCVI. — Garçon de 7 ans (sérum donné par notre collègue Madier). Pleurésie ancienne tuberculeuse ayant déjà été opérée. Temp. 37°. Le lendemain de la ponction qui a retiré un demi-litre de pus. P : 0,005.

MALADIES INFECTIEUSES CHRONIQUES.

SYPHILIS. — Eisner (74) obtient un résultat normal sauf dans un cas avec cachexie très prononcée. Suivant Fuerstenberg et Trebing (95), la syphilis n'augmente pas le pouvoir antitryptique mais le fait parfois diminuer, le traitement spécifique ne produit pas de modifications, il n'y a aucun rapport entre la réaction antitryptique et la réaction de Wassermann.

A toutes les périodes de la syphilis, le pouvoir antitryptique s'est montré normal.

Primaire — CVII. — H. (sérum donné par notre collègue Barré). Chancre syphilitique de la verge. Wassermann positif, pas encore de signes de syphilis secondaire. P : 0,01.

Secondaire. — L. F. 21 ans, éruption papuleuse disséminée. Ganglions inguinaux. 7.800 leucocytes (5.770 Poly. 2.070 monon.). P : 0,006.

LXI. — F. 30 ans (sérum donné par Barré), accidents intenses, vulvaires et cutanés, pas d'albuminurie. P : 0,004.

CXII. — F. 23 ans (sérum donné par Barré), accidents abondants, a eu deux séries de piqûres de biodure. P : 0,007.

Tertiaire. — CXI. — H. 40 ans (sérum donné par Barré), Wassermann positif. P : 0,007.

TUBERCULOSE. — Les premiers auteurs allemands qui ont étudié le pouvoir antitryptique dans la tuberculose, Wiens, Brieger et Trebing, Herzfeld, Braunstein, l'ont

trouvé augmenté. Poggenpohl l'a trouvé normal (Tub. aiguë, pneumonie caséuse, 1 : 5, tub. pulmonaire. 2^e période 1 : 4, 3^e période 1 : 4) sauf dans un cas de tuberculose pulmonaire avec pleurésie où il était augmenté (1 : 6). Weinberg et Laroche ont obtenu des résultats variables pour la tuberculose des séreuses (Pleurésie tuberculeuse 10-10-6-6-2, tuberculose péritonéale : 6-6-4-4).

Les résultats que nous avons obtenus diffèrent complètement suivant la période de la maladie à laquelle étaient arrivés les tuberculeux.

Tuberculose pulmonaire, 1^{re} période.

CCX. — H. 31 ans, toussé depuis treize ans. Signes de tub. pulmonaire à la première période au sommet droit. Expectore très peu (pas de bacilles de Koch). Bon état général, légère ascension thermique à 38°. Le malade est envoyé au sanatorium d'Angicourt. 0,015.

CCLXVII. — F. 29 ans, toussé depuis l'âge de 16 ans, a eu des hémoptysies à cette époque, ne crache pas, pas d'amaigrissement. Tempér. 37°. Obscurité respiratoire du sommet droit. Râles ronflants et sibilants de bronchite.

P : 0,006.

CCLXVIII. — Garçon de 13 ans, coxalgie dans l'enfance.

Bon état général, pas de fièvre, toussé un peu, crache peu, pas de bacilles dans ses crachats.

Modifications respiratoires au sommet droit, envoyé au sanatorium d'Angicourt. P : 0,006.

CCLXXV. — H. 30 ans, toussé depuis plusieurs mois. Signes évidents d'alcoolisme, peu d'expectoration : bacilles dans les crachats.

Signes très légers aux sommets : modifications respiratoires, temp. 37°. P : 0,004.

CCXXXVI. — F. 16 ans, soignée dans le service depuis plusieurs mois pour un rhum. blennorrhagique (entrée

le 13 mars). Il reste seulement maintenant un peu d'ankylose du cou-de-pied.

Depuis plusieurs semaines elle présente une température oscillante, atteignant et même dépassant 38°. Pas de signes d'auscultation.

Ex. 18 juillet, pas de bacilles de Koch dans les crachats.

P : 0, 005.

24 juillet, réascension thermique jusqu'à 39°, nouvel examen des crachats : B. de Koch. Vers la fin du mois des modifications respiratoires deviennent nettes au sommet des poumons.

CCLXVI. — F. 27 ans, pleurésie. malade depuis quelques jours seulement. Sommet suspect, respiration diminuée, épanchement ponctionné : 1 litre (lymphocytes). P : 0, 005 (liquide pleural, 0, 008).

Tuberculose pulmonaire, 2^e période.

XXXV. — Erythème scarlatiniforme. Intoxication médicamenteuse. Ramollissement du sommet droit. Absès froid costal.

11 oct. 0, 003 (20. 500 leucocytes).

14 oct. 0,01. l'éruption a disparu.

CCXV. — F. 52 ans, ramollissement des sommets, état général assez altéré, amaigrie, fièvre. P. 0, 006.

CXCVII. — H. 49 ans. Tuberc. 2^e période. Bronchite. Temp. 37° ; albuminurie abondante (9 gr. par litre) sans œdèmes. P : 0, 006.

CCXC. — Diabète à type pancréatique. Tub. 2^e période. P : 0, 005

CCXLIX. — F. 38 ans, pleurésie il y a 3 ans, toussé depuis. Soignée à Brevannes, il y a 6 mois. Temp. 37° expector. assez abondante. Ramollissement à droite, à gauche lésions moins avancées. P : 0, 003, (sérum pris après le repas, opalescent).

CCXXXV. — F. 32 ans, malade depuis un an, vient d'avoir

une *hémoptysie*, encore quelques crachats sanglants, temp. 37°2.

En av. : à droite augmentation des vibrations. Quelques râles sous-crépitants.

En arr. : des deux côtés râles sous-crépitants fins. P. 0,003.

Tuberculose pulmonaire, 3^e période.

CXCII. — 44 ans. Cavernes, temp. 40°, expectoration abondante, amaigrissement marqué. P : 0,002.

CXCVI. — H. 37 ans. Cavernes, temp. 37°, pas d'albumine. expectoration abondante. P : 0,003.

CVLI. — H. 58 ans. Cavernes, bon état général, temp. 37°, expectoration abondante. P : 0,003.

CCLII. — H. 50 ans, temp. 37°, cavernes, expectoration abondante, P : 0,002.

CCLXXX. — F. Lésions cavitaires, très cachectique, morte 8 jours plus tard. P : 0,003.

CCLXXXIII. — H. 40 ans, syphilitique ancien. Tousse depuis 9 ans, lésions cavitaires, bacilles dans les crachats, albumine. P : 0,004.

CCXI. — 25 ans. H. Tuberculose pulmonaire cavitaire et maladie d'Addison, expectoration abondante. P. 0,003.

CCXXII. — F. 23 ans. Tuberculose cavitaire. Début des accidents il y a trois semaines. Caverne au sommet gauche. Râles sous-crépitants dans toute l'étendue des poumons dyspnée extrême.

Bacilles de Koch très nombreux dans les crachats.

1^{er} ex. 7 juillet : P. 0,003 (sérum un peu trouble, période digestive) quatre jours plus tard, hémoptysie.

2^e ex. 16 juillet : l'hémoptysie est terminée, la dyspnée a diminué, les signes pulmonaires montrent un envahissement progressif du parenchyme. Temp. 38°. P. 0,003.

La tuberculose continue son évolution subaiguë. Mort le 30 octobre.

Autres localisations de la tuberculose.

Méningite tuberculeuse. CXXI. — Enfant de 8 ans.

14 Févr. 0,008 13.600 globules blancs.

18 Févr. 0,008 temp. 40°9, mort quinze heures après.

Autopsie : méningite tub. typique.

CLXVIII. — H. 23 ans, Méningite tuberculeuse. Symptômes typiques. Temp. 38°6. Ponction lombaire : lymphocytes. P. : 0,002. Mort deux jours après.

Autopsie : méningite tuberculeuse, granulations sur les méninges, exsudat purulent. Gros ganglions trachéobronchiques purulents. *Broncho-pneumonie.*

Adénite tuberculeuse. CCCXIV. — (Sérum donné par notre collègue Brin). Jeune fille de 19 ans. Très volumineux ganglions cervicaux. Rate non augmentée. 3.600 globules blancs (polyn. 47 %, grands et moy. mononucl. 39, lymphocytes 14, éosinophiles 0. P. 0,008 (Sérum un peu opalescent).

Orchite tuberculeuse. CXVI. — H. 38 ans (Sérum donné par Barré) pas de signes de tuberculose pulmonaire. Paraplégie flasque, Réaction de Wassermann négative. P. 0,007.

Les tuberculeux à la première période nous ont donné un pouvoir antitryptique normal ou même diminué dans un cas. Nos résultats concordent avec ceux qu'a observés Finzi chez l'animal et dont nous parlons un peu plus loin.

Ces cas rapportés cliniquement à la première période correspondent cependant anatomiquement, on le sait, à des lésions assez étendues et suffisantes pour impressionner l'organisme.

Nous croyons donc pouvoir en conclure que la tuberculose n'augmente pas l'antiferment, d'autant plus, que même à la deuxième période de l'affection, le chiffre était normal, sauf dans deux cas. L'un expectorait abondam-

ment et l'autre terminait une hémoptysie et nous avons vu qu'une hémorragie assez abondante pouvait élever temporairement le taux de l'antitrypsine.

A la troisième période, au contraire, sauf dans un cas, nous trouvons une augmentation notable, aussi marquée que dans le cancer comme nous le verrons ci-après. Mais la tuberculose à cette période n'est pas une infection pure à bacilles de Koch. Compliquée d'infections secondaires, la caverne est le siège d'une suppuration où les microbes pyogènes jouent un grand rôle. Aussi pouvons-nous comparer ces résultats avec ceux que nous ont données les suppurations.

Pour les autres variétés de tuberculose, une orchite tuberculeuse nous donne un chiffre normal, une méningite tuberculeuse est également normale, une autre méningite montre au contraire un chiffre très augmenté, mais l'autopsie révèle la présence d'une bronchopneumonie qui, nous l'avons vu, est une cause très importante d'augmentation du pouvoir antitryptique.

Il nous semble que l'on peut tirer du non-accroissement de l'antiferment dans les tuberculoses non compliquées quelque intérêt diagnostique.

Trois cas examinés par nous à ce point de vue et chez lesquels on soupçonnait la tuberculose présentaient un pouvoir antitryptique nettement augmenté.

Il s'agissait d'infections bronchiques aiguës qui ont disparu sans laisser de traces.

CCXXIX. — H. 20 ans. Bronchite il y a 5 ans. Tousse depuis une huitaine de jours. Crache (pas de bacilles de

Koch). Courbature, céphalée, temp. 38°. Obscurité respiratoire au sommet droit.

1^{er} ex. 16 juillet, P. : 0,004. — 2^e ex. 20 juillet, 0,003.

Le malade a complètement guéri.

Au bout de quelques jours l'examen du poumon ne montrait plus aucun signe suspect.

CCLXXIV. — Garçon de 15 ans. Tousse depuis quelques jours. Diminution respiratoire du sommet gauche. Diminution des vibrations et de la respiration en arrière, pectoriloquie aphone, mais pas de matité. La ponction exploratrice retire du sang. Pas de bacilles de Koch dans les crachats. Pas d'albumine.

P. : 0,003.

Sort complètement guéri quelques jours plus tard.

CCCV. — Petite fille de 14 mois. Signes d'adénopathie trachéobronchique et de bronchite probablement tuberculeuse (diagnostic clinique).

P. : 0,003.

Guérison complète. Il s'agissait d'une bronchite simple.

MALADIES DUES A DES PARASITES VÉGÉTAUX OU ANIMAUX.

SPOROTRICHOSE. — Le chiffre paraît normal ; 1 : 5, 1 : 4, 1 : 4, 1 : 3 (Poggenpohl).

DYSENTERIE. — Dans un cas de dysenterie amibienne Brieger et Trebing ont trouvé un accroissement de l'antiferment.

ECHINOCOCCOSE. — Nous avons vu (affections du foie) que le pouvoir antitryptique est normal (Weinberg).

MALADIES INFECTIEUSES DES ANIMAUX

Les recherches de Finzi (93-94) portant sur la suppuration caséeuse du mouton, l'entérite chronique et la tuberculose des bovidés, ont conduit cet auteur à consi-

dérer ces affections comme incapables d'augmenter le pouvoir antitryptique.

SUPPURATION CASÉREUSE DU MOUTON. (Bacille de Preiz-Notcard). Chez douze moutons il obtient une réaction négative (3 — 1 : 17 — 1 : 22 — 1 : 1 1/2).

ENTÉRITE CHRONIQUE. — Six réactions négatives (4 — 1 : 22 — 1 : 2 1/2).

TUBERCULOSE. — Les résultats les plus intéressants obtenus par Finzi, par suite de leur application à la pathologie humaine, ont trait à la tuberculose. Cet auteur a constaté que chez les bovins tuberculeux le pouvoir antitryptique est en général inférieur à la normale (24 cas sur 37). Il trouve seulement une augmentation dans 4 cas (1 : 6, 1 : 5) ; pouvoir antitryptique normal : 1 : 3 à 1 : 4, dans 9 cas ; diminué 1 : 1 à 1 : 2 1/2 dans 24 cas.

CLAVELÉE. — Nous avons pu examiner le sérum de deux moutons inoculés de clavelée par M. le Dr Teissier.

L'inoculation a été faite par scarifications et par injection sous-cutanée.

Le sang a toujours été pris dans la jugulaire.

— 1^{er} mouton. 1^{er} ex. 23 octobre, jour de l'inoculation. P 0, 005.

Pouvoir alexique (quantité de sérum nécessaire pour hémolyser en une demi-heure 0, 5 globules rouges humains), 1/20 sensibilisés par un sérum de lapin anti-humain). 0, 3 (dilué de 1/2).

Gl. rouges, 7.200 000, gl. blancs, 14.700 (polyn. 43, 3 % 6. 400, mononucl. 43 3 % 7.600, éosinoph. 1.6 %).

2^e ex. 2 novembre. Début de l'éruption qui est formée de nodules localisés à la région d'inoculation, le

flanc. Nodules indurés correspondant aux scarifications. Grosse adénopathie inguinale. P : + 0,01 (0,01 digéré, 0,05 intact). Pou. alex. 0,3. Gl. rouges 9.550.000, gl. blancs. 6.800. (Polyn. 53 % 3.600. Mononucl. 46,6. 2.200, éosinoph 0,3).

Au début de l'éruption le chiffre leucocytaire baisse considérablement, le pouvoir antitryptique diminue également dans de fortes proportions.

3^e ex. 4 novembre. Deux jours après il existe un œdème étendu de la paroi abdominale, les nodosités clavéiques ont diminué de volume. P : 0,008. P. alex. 0,3, gl. rouges. 8.105.000, gl. blancs, 6.250 (polyn. 25,2, 1.600, monon. 72,9. 4.600. éosin. 0,6. Plasmazellen, 0,6).

Le chiffre des polynucléaires est devenu très bas, le pouvoir antitryptique est un peu remonté, sans cependant atteindre le taux primitif.

4^e ex. 8 nov. P : 0,009, gl. rouges, 8.107.000, gl. blancs. 6.565.

5^e ex. 17 nov. régression des nodosités. P : + 0,01 (0,05 pas de digestion). P. alex. 0,3, gl. blancs 15.700 (Polyn. 42,6 ; 6.600, monon. 52,6, 8.200, éosin. 4,6).

6^e ex. 27 nov. l'animal est actuellement guéri. P : 0,009. P. alex. 0,2, gl. blancs, 12.500.

—2^e mouton 1^{er} ex. 8 nov. avant l'inoculation. P : 0,01, gl. rouges 6.560.000, gl. blancs 13.800 (Polyn. 45,6 % 6.300, monon. 53 %, 7.300. éosin. 4,3 %).

Inocul. le 9 novembre par scarification.

2^e ex. 15 nov. tout à fait au début de l'éruption, apparition de quelques nodules dans la zone d'inocula-

tion. P : 0,01. Pouv. alex. 0,3. Gl. blancs 12.960. (Polyn. 56 %, 7.200, monon. 43,3, 5.600. éosin. 0,6).

Le pouvoir antitryptique n'a pas changé, la formule leucocytaire est restée également semblable.

3^e ex. 17 nov. Les nodosités ont augmenté, présentant une coloration beaucoup plus violacée. P : + 0,01 (0,05 pas de digestion). Pouv. alex. 0,2, Gl. blancs 6.900, (Polyn. 47,3, 3.600. monon. 52,3, 3.300, éosin. 0,3).

La chute de la courbe leucocytaire s'accompagne d'une descente parallèle de la courbe du pouvoir antitryptique.

4^e ex. 22 nov. les nodosités sont encore très visibles. Il en est apparu deux nouvelles. P : 0,01.

5^e ex. 27 nov. Bien portant. Présente cependant encore des nodules. P : 0,01. P. alex. 0,2. Gl. blancs, 12.400.

Dans les deux cas au moment de l'éruption le chiffre des globules blancs et le pouvoir antitryptique ont subi une descente parallèle.

4. Cancer.

Ce sont les résultats obtenus par certains auteurs chez les cancéreux qui ont ramené l'attention sur l'étude du pouvoir antitryptique du sérum et donné lieu à un grand nombre de travaux.

On a pensé que l'augmentation de l'antiferment pouvait constituer un signe important de cancer.

Marcus, recherchant le pouvoir antitryptique du sérum chez divers malades, l'avait trouvé très augmenté dans un cas ; il s'agissait d'un cancéreux.

Ce résultat détermina Brieger et Trebing (42) à examiner systématiquement le sérum des cancéreux. Ils obtinrent le plus souvent une augmentation du chiffre de l'antitrypsine.

Quatre cas de cancer certain avaient cependant un pouvoir antitryptique normal, huit cas de diagnostic douteux montraient un accroissement de l'antiferment.

Le résultat était normal avec six tumeurs bénignes et huit cas d'affections gastriques non cancéreuses.

Les mêmes auteurs (43), dans une deuxième communication rapportent 53 cas de cancer avéré dans lesquels ils trouvent toujours une augmentation de la réaction. Nous avons vu en parlant des troubles de nutrition qu'ils considéraient l'accroissement de l'antiferment comme un signe de cachexie.

Les auteurs qui se sont occupés ultérieurement de la question trouvent en général une augmentation du pouvoir antitryptique chez les cancéreux, comme d'ailleurs dans un certain nombre d'affections ; aussi suivant, que leurs recherches les ont conduits à recueillir plus ou moins de cas d'augmentation en dehors du cancer, l'importance qu'ils attachent à la réaction dans le cancer est plus ou moins considérable.

Van Bergmann et Meyer (29) sur 20 cas ont 18 cas positifs, Herzfeld sur 11, 9 cas positifs. Ce dernier conclut que la réaction positive n'a pas de valeur diagnostique quoique la réaction négative ait quelque valeur, jointe aux autres signes pour rejeter le diagnostic de cancer.

Wiens trouve également une augmentation dans le

cancer mais ne lui accorde aucune valeur diagnostique, obtenant un résultat analogue dans d'autres maladies, telles que la tuberculose.

Landois (136, 137) est plus catégorique encore. Il trouve en général une faible augmentation chez les cancéreux et l'attribue à l'ulcération de la tumeur et à la destruction des globules blancs.

Becker (19) pense que l'augmentation du pouvoir antitryptique peut servir d'élément de diagnostic, en tenant compte des symptômes cliniques. Il trouve en effet une réaction positive chez les cancéreux mais dans nombre d'autres affections également : anémies, septicémies chroniques et immédiatement après l'accouchement.

Eisner (74) sur 13 cas de cancer obtient dans 4 cas une réaction négative. Dans un cas de sarcome du vagin, un cas de lymphome malin, l'antitrypsine était augmentée.

Les recherches de Braunstein (37) ont porté sur 24 cancéreux dont le diagnostic a été contrôlé par l'autopsie ou par l'examen histologique après intervention chirurgicale. Il n'eut un pouvoir antitryptique non augmenté que deux fois : un cancer de l'estomac, et un cancer de l'œsophage, (1 : 6, chiffre normal, pour cet auteur).

Les cancers dont il s'agissait étaient assez différents : cancers de l'estomac, de l'œsophage, du sein, de l'ovaire, de la vessie, lymphome malin, lymphosarcome du cou, sarcome du pied, hypernéphrome du rein. Un certain nombre n'étaient pas ulcérés. Dans un cas, le diagnostic de rhumatisme avait été posé et il existait un

cancer gastrique.

Trois tumeurs bénignes avaient en outre un pouvoir antitryptique normal.

Poggenpohl (186) rapporte 14 cas de cancer. Il y avait augmentation de l'antiferment dans 13 cas. Le malade agonisait dans celui qui a fourni un chiffre normal (cancer de l'estomac et du foie, 1 : 4) et l'auteur compare ce fait à la disparition des réactions humorales, de l'agglutination, que l'on peut observer aux approches de la mort, ainsi que l'a montré Widal.

Hugh, Wansey Bayly (214) en Angleterre, trouve une augmentation du pouvoir antitryptique plus marquée dans le cancer que dans les autres maladies.

Rich. Weil (216) en Amérique, a étudié 104 sérums dont 46 cas de cancers, 34 d'autres maladies et 24 sérums de sujets normaux.

Il s'est servi de la méthode de Fuld.

Au delà d'une certaine limite on ne trouve sur ses tableaux que des sérums de cancéreux, ceux-là ayant le plus fort pouvoir antitryptique. Un grand nombre d'entre eux avaient un pouvoir antitryptique normal mais celui-ci ne s'abaissait pas au-dessous d'un certain chiffre.

Les recherches de Weinberg et Ugo Mello (221-222) portant sur cent cas de cancer ont apporté une importante contribution à la question et Weinberg (219) est revenu sur la question du pouvoir antitryptique, dans les cancers au congrès du cancer de 1910.

Les auteurs trouvent dans 62 % des cas l'indice antitryptique supérieur à la normale. Sur ce nombre 26 fois la quantité d'antiferment était 6 (méthode de Marcus

13 fois 7, 10 fois 8, 5 fois 9, 4 fois 11 et 4 fois 12. Mais 2 fois il y avait 2 (cancer de l'utérus, cancer du sein et fibrome de l'utérus) chiffre faible, 7 fois 3, 17 fois 4 et 11 fois 5. Il ne paraissait pas y avoir de rapport sensible entre l'élévation de l'antiferment et le siège du cancer, avec son état, ulcéré ou non. Un indice antitryptique élevé coïncidait fréquemment avec une polynucléose très marquée. Cependant, dans certains cas, la formule leucocytaire n'était pas modifiée.

Weinberg donne la statistique des résultats obtenus par les différents auteurs.

	Cas	cas positifs	cas négatifs.	
Marcus	1	1	0	
Brieger et Trebing.	35	31	4	85,57 % cas positifs.
Brieger et Trebing.	55	55	0	100
Bergmann et Meyer.	20	18	2	92,7
Herzfeld.	11	9	2	81,8
Landois.	35	12	23	34,2
Eisner.	13	9	4	69,2
Braunstein.	24	22	4	91,6
Bergmann.	15	10	5	66,66
Weil.	22	14	8	63,63
Winogradow.	23	21	2	91,3
Jacob.	5	4	1	80
Hort.	100	94	6	94
Poggenpohl.	14	13	1	92,80
Weinberg et Mello.	100	62	38	62
Orzak et Barcza.	25	21	4	84
Carpi.	6	5	1	83,33
Bayly.	30	26	4	86
Klug	2	2	0	
Brieger.	1	1	0	
	584	425	107	72,77

Enfin, dans un travail récent, J. Ch. Roux et Savignac (194) ont étudié le pouvoir antitryptique dans les cancers de l'appareil digestif. Les auteurs ont utilisé la méthode de Mandelbaum (Agar-Lait). Des cancers certains (9 cas) 8 avaient comme indice antitryptique au dessus de 1 : 4 (1) 1 avait 1 : 4. Des cancers très vraisemblables cliniquement (19) 15 dépassaient 1 : 4 et 4 seulement l'atteignaient. Les cancers douteux (14) avaient pour 6 d'entre eux au-dessus de 1 : 4, la quantité d'antiferment de deux de ceux-ci était 1 : 4 et 5 présentaient une quantité d'antiferment inférieure. Quant aux sujets normaux ou non cancéreux (11) tous sauf un avaient au-dessous de 1 : 4.

Un ulcère du duodénum avait cependant un pouvoir antitryptique augmenté.

Les auteurs concluent à la grande valeur de la réaction et pensent qu'elle peut même permettre d'éliminer le diagnostic de cancer lorsque le pouvoir antitryptique est bas.

L'ensemble des recherches pratiquées par les auteurs nous montre que si la majorité des cas de cancer donnent une augmentation du pouvoir antitryptique, il en reste néanmoins un nombre important qui ne donnent lieu à aucun accroissement de l'antiferment.

Quant à la nature de la tumeur : la réaction a été surtout cherchée dans les épithéliomes, mais dans les sarcomes l'antiferment peut être élevé (Eisner, Weinberg et Mello). Eisner l'a trouvé augmenté dans un cas de lymphome malin, Braunstein dans un cas d'hypernéphrome.

(1) Les auteurs considèrent 4 comme douteux.

Weinberg fait remarquer que les quantités de substances antitryptiques ne dépendent pas du siège de la tumeur ni même de ses dimensions car on a trouvé une augmentation dans certains cas d'épithéliome peu étendu de la lèvre.

Après l'opération, il y a diminution du pouvoir antitryptique. Weinberg et Mello ont trouvé 4 à 6 jours après l'opération 1 : 7 et 1 : 6.

Hort, examinant le sérum de plusieurs malades opérés depuis 2 à 5 ans et n'ayant pas récidivé, trouve un index normal.

Yamamouchi obtient le même résultat chez une femme opérée depuis six mois d'un cancer du sein, chez un homme opéré depuis un an de cancer du larynx.

Fait intéressant, les récidives relèveraient de nouveau le pouvoir antitryptique comme le montre une observation de Brieger. Le pouvoir antitryptique est revenu à la normale pour remonter avec l'apparition de noyaux métastartiques dans le foie.

Cependant, d'après Hort, le traitement par les rayons X ne ferait pas baisser le pouvoir antitryptique.

Nos recherches ont porté sur une vingtaine de cas de cancer, et nous avons obtenu un accroissement de l'antiférent pour certains ; la réaction était normale dans une proportion assez considérable.

CANCERS AVEC AUGMENTATION DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE.

Six cas nous ont donné une forte augmentation.

XXI. H. 50 ans (Sérum donné par Barré) cancer du foie. noyaux sentis à la palpation. Ictère par rétention. L'autopsie n'a pu être pratiquée. gl. blancs. 10.700. P. 0,001.

LVIII. Cancer du sein ulcéré. (Sérum donné par Barré) P. 0,002.

LVIX. Cancer de l'estomac. (Sérum donné par Barré) P. 0,002.

CLXXIV. H. de 37 ans. Cancer de l'œsophage, cachexie extrême, ne s'alimentant presque plus, avec noyaux secondaires dans les vertèbres cervicales, adénopathies cancéreuses du cou, du médiastin, noyaux secondaires dans le foie. Le sang est pris le matin, le malade meurt dans la soirée. P. 0,001.

Notons, que par suite d'une perforation de la bronche gauche, les aliments refluèrent dans les voies respiratoires et qu'à l'autopsie on a trouvé une suppuration pulmonaire.

CLXXXVIII. — H. 54 ans. Cancer abdominal. Névropathe, présente depuis un an et demi des troubles digestifs qui font porter le diagnostic d'entérite muco-membraneuse. P. 0,002.

Le lendemain de cet examen une palpation attentive de l'abdomen permet de délimiter dans la région sous-ombilicale une tumeur volumineuse mais profondément située.

2^e ex. quinze jours après : 0,002. Pas de fièvre. Pas de sang dans les selles (Réaction de Meyer négative).

Le malade est envoyé à St-Louis en chirurgie. M. le Dr Rochard diagnostique un cancer, peut-être d'origine pancréatique. Une laparatomie exploratrice confirme le diagnostic.

Ce fait nous paraît montrer que la recherche du pouvoir antitryptique peut avoir une utilité clinique.

La tumeur avait été complètement méconnue au premier examen du malade, et cependant l'indice antitryptique se montre très élevé.

A-t-il une suppuration ? Rien ne permet de le supposer, il n'a pas de fièvre. La tumeur étant trouvée on peut se demander s'il ne s'agit pas d'une néoplasie bénigne.

Mais nous avons vu que le pouvoir antitryptique s'est toujours montré normal en pareil cas. Chez le malade considéré, en raison des signes cliniques concomitants, l'augmentation de pouvoir antitryptique venait appuyer fortement le diagnostic de cancer, et c'est ce qu'a confirmé la laparotomie exploratrice.

Il n'est pas douteux, que dans des cas semblables, lorsqu'un examen attentif des signes cliniques permettra d'exclure la possibilité d'une autre cause d'augmentation du pouvoir antitryptique, la réaction ne puisse donner des renseignements utiles.

CCCIV. — P. femme de 42 ans. Tuberculose pulmonaire. Signes de bronchite diffuse. Examen des crachats : B. de Koch (en juillet dernier).

La malade a présenté des métrorrhagies, il y a environ quinze jours. La palpation montre une tumeur utérine qu'on considère tout d'abord comme un fibrome. Puis apparaissent des tumeurs abdominales bien appréciables à la palpation, du volume d'une mandarine. P : 0,002.

La malade est adressée au Dr Marion qui diagnostique un cancer du corps utérin.

Dans ce cas un examen plus précoce aurait peut-être été utile au diagnostic.

Nous pouvons ajouter à ces cas deux autres dans lesquels un premier examen avait montré de l'augmentation pour l'un et un chiffre normal pour l'autre. Un deuxième examen pratiqué plus tard montra une forte augmentation.

CCIV. — C. 48 ans. Cancer de l'utérus, volumineuse masse abdominale, bosselée. Le toucher vaginal montre un cancer du col utérin. Les douleurs abdominales remontent à quelques semaines. Congestion pulmonaire du sommet droit.

1^{er} ex. 28 juin. P : 0,003.

L'affection progresse, des masses végétantes pénètrent dans le vagin, la malade s'affaiblit progressivement, avec peu de fièvre, meurt le 18 juillet.

2^e ex. 16 juillet. P. 0.001.

Autopsie : Cancer du col utérin généralisé au corps complètement envahi sauf une zone centrale. Les anses intestinales sont agglutinées, recouvertes de fausses membranes épaissies, tapissant toute la surface du péritoine, le diaphragme, les viscères. La cavité péritonéale contient un liquide citrin assez abondant.

Epanchement pleural abondant.

Quelques noyaux superficiels du foie et du poumon.

CCC. — 53 ans. Cancer du sein opéré. Ablation du sein pour cancer il y a 3 ans. Ablation des ganglions sus-claviculaires gauches, vraisemblablement cancéreux, il y a un mois. Actuellement pas d'adénopathies appréciables à la palpation, bon état général, pas d'albumine.

1^{er} ex. 24 juin P : 0,004.

Quelques jours après le 1^{er} examen on note un affaiblissement de l'intelligence, de la parésie et de la contracture du côté droit, un ptosis marqué de la paupière supérieure droite ; une *eschare fessière* apparaît.

La température est peu élevée, ne dépasse pas 38°5.

2^e ex. 16 juillet. P : 0,001.

L'autopsie montre uniquement un noyau cancéreux pédonculaire.

Dans ce cas, l'augmentation du pouvoir antitryptique coïncide avec une suppuration, l'eschare fessière. Les dimensions du néoplasme et le mode d'apparition des signes cliniques montrent que le noyau secondaire du cerveau existait déjà lors du premier examen.

Neuf cas nous ont donné une augmentation notable :

CCIV. — Cancer de l'utérus, cité plus haut.

1^{er} ex. : 0,003.

2^e ex. 0,001.

CCXVII. — Cancer de l'estomac (sérum donné par Martingay), femme de 63 ans, l'affection date de 3 mois, tumeurs palpables, pas de ganglion sus-claviculaire, peu de troubles digestifs, pas de vomissements. Cachexie marquée, teinte jaune paille. P : 0,003.

CCXVIII. — Cancer de l'estomac (sérum donné par Martingay) date de 6 mois, cachexie extrême, douleurs gastriques terribles, probablement participation du péritoine, ganglions sus-claviculaires. P : 0,003.

CCLIII. — Cancer de l'estomac (sérum donné par Martingay). Diagnostic clinique. P : 0,003.

XCV. Cancer de l'œsophage (sérum donné par Gerber) homme de 60 ans, teinte jaune paille, cachexie, amaigrissement, inanition très marquée. P : 0,003.

CCCI. — Cancer du corps de l'utérus propagé au foie (sérum donné par Martingay), femme de 70 ans, pertes non fétides, pas d'ulcération du col, cachexie extrême, ex. 17 oct. P : 0,003, morte le 1^{er} novembre.

Autopsie : Cancer du corps de l'utérus non propagé au col ni même à la cavité. Propagé à l'intestin et au péritoine.

Foie : Gros noyau central des dimensions d'une tête d'adulte, entouré d'une coque de tissu hépatique, pas de bronchopneumonie, pas de suppuration.

CCXCIII. — Sarcome du rein. (Service de M. le P^r Hutinel). Petite fille de 8 ans. Début des accidents il y a quatre mois. En septembre 1910 on constate la présence de la tumeur qui grossit rapidement, envahissant tout l'abdomen en octobre. La laparotomie exploratrice conduit sur une masse sarcomateuse volumineuse. La biopsie montre qu'il s'agit de sarcome globo-cellulaire.

La tumeur se développe de plus en plus, l'abdomen devient énorme.

La cachexie progresse parallèlement.

La malade succombe le 19 novembre 1910

L'autopsie montre une très volumineuse tumeur. Pas d'ulcération. Il s'agit, comme la biopsie l'avait déjà montré, d'un sarcome globo-cellulaire. Il n'y avait pas de lésion pulmonaire. Aucune suppuration.

Ex. du sang (par le Dr Tixier), le 4 octobre, 2.280.000 globules rouges. 11.200 globules blancs.

7 novembre. 2.352.000 globules rouges, 9.400 globules blancs, myélocytes, hématies nucléés. P : 4 novembre. 0, 003.

CCCVII. — Sarcome du maxillaire supérieur (sérum donné par Madier), chez un enfant de trois ans. Début il y a 3 mois, enfant très pâle, anémié, peu amaigri.

Tumeur assez volumineuse, bombant dans le sillon gingivo-génien, remplissant le sinus maxillaire.

Il n'y a pas trace d'ulcération. P : 0, 003 (lendemain de l'opération).

La mort survient quelques jours plus tard, l'autopsie ne montre aucune suppuration.

CCCXXXVIII. — F. 42 ans. Récidive de cancer du sein. (Sérum donné par Woimant). Ablation d'une petite tumeur du sein il y a dix-huit mois. Récidive ayant débuté deux mois après. Actuellement la tumeur a envahi toute la partie externe du sein droit et adhère au plan cutané et au grand pectoral.

Il n'y a pas d'ulcération. Nombreux ganglions dans l'aisselle. P : 0, 003.

CANCERS SANS AUGMENTATION DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE.

Huit cas de cancer nous ont montré un pouvoir antitryptique normal, pour l'un d'entre eux il était très augmenté à un second examen mais la malade présentait à ce moment une eschare qui nous paraît suffire à expliquer l'augmentation.

CLXIX. — P : 53 ans. (Sérum donné par M. le Dr Menetrier). Cancer colloïde du pylore.

La maladie a débuté en août 1909, le premier signe constaté fut la teinte jaune paille des téguments. Peu après, l'appétit diminue et le malade maigrit. Ces symptômes s'accroissent jusqu'en décembre, époque à laquelle apparaissent des vomissements alimentaires et bilieux. Entré dans le service de M. Menetrier à Tenon, le 8 mai.

L'amaigrissement est considérable, la teinte jaune paille marquée, les vomissements sont moins fréquents, les membres inférieurs œdématisés.

Ex. du sang le 8 mars. 2.000.000 globules rouges, 7.000 globules blancs ; le 31 mai. 2.400.000 globules rouges, 5.800 globules blancs.

Le sérum ne contient pas d'isolysines.

Le diagnostic hésite entre une anémie pernicieuse et un cancer de l'estomac.

25 mai. P : 0,006 (sérum opalescent).

Le malade meurt quelques jours après.

L'autopsie montre un cancer colloïde du pylore avec nodules secondaires dans le foie.

Le pouvoir antitryptique était tout à fait normal malgré une cachexie considérable ce qui montre que cette réaction n'a aucun rapport avec la cachexie, contrairement à l'opinion de Brieger et Trebing. Le malade avait peu de leucocytose.

CG. — Cancer du sein opéré. Depuis 3 ans.

1^{er} ex. 0,004. Nous avons relaté ce cas ci-dessus.

Un deuxième examen nous a donné : 0,001, chiffre très augmenté.

CCCL. — Homme, 45 ans (sérum donné par Martingay). Cancer du foie. Diagnostic clinique. Gros foie dur. Sans adénopathie. Subictère, sérum très jaune. Réaction de Wassermann négative.

P : 0,004.

CLXXXIV. — Femme de 43 ans (sérum donné par Martingay). Cancer du foie. Gros foie bosselé. Adénopathie sus-claviculaire gauche.

État général assez altéré. Les accidents ont débuté il y a 3 mois.

Ex. du sang : 3.250.000 globules rouges, 22.000 globules blancs (Polyn. 58 %).

P : 0,004 (urines : 4 cc. pas de pouvoir antitryptique).

CCL. — Cancer de l'estomac (sérum donné par Martingay). Homme 67 ans. Diagnostic clinique.

P : 0,005.

CCLVII. — Cancer du col utérin.

49 ans. Hémorragies très abondante. Malade très pâle, anémiee, teinte jaune paille. Le début remonte à plusieurs mois.

Ex. du sang : Gl. rouges 2.365.000. Gl. blancs 15.000 (Polyn. 56 %). Hémoglobine 60 % (Tallqvist).

P : 0,006.

CCLXII. — Cancer du col utérin.

43 ans. Date de plusieurs mois. Fistule vésico-vaginale. Peu amaigrie.

P : 0,006.

CCLXII. — Cancer du larynx (sérum donné par Martingay).

Homme 51 ans. Début remonte à un an. Assez amaigri. Ganglions. P : 0,006.

Nous ajouterons aux cas précédents une observation dans laquelle l'existence d'un cancer, soupçonnée, n'a pas été établie d'une manière certaine.

CCXXX. — Homme 62 ans. Cancer de l'estomac probable. Rhumatisme chronique, troubles gastriques depuis plusieurs mois, pas de vomissements. Le malade est amaigri. La palpation ne révèle pas de tumeur.

P : 0,003.

Tumeurs bénignes. Nous avons vu que plusieurs auteurs ont trouvé un pouvoir antitryptique normal en cas de tumeurs bénignes. Un sérum nous a donné un résultat analogue.

CCLXXV. — Tumeur kystique de l'abdomen. Etat général excellent.

P : 0,006, normal.

Cancer chez l'animal. Launoy (1) a recherché le pouvoir empêchant du sérum de chiens cancéreux (4 chiens).

Le pouvoir antitryptique s'est montré normal ou inférieur à la normale. Deux des tumeurs étaient spontanées et deux d'inoculation.

Mais comme l'indique Launoy ces tumeurs sont des lymphosarcomes inoculables du chien dont la nature cancéreuse est actuellement très discutée, cette affection pouvant rentrer dans le domaine de la néoplasie infectieuse.

Ugo Mello (2) a obtenu trois fois une augmentation de l'index antitryptique sur 17 chevaux cancéreux et Petit (d'Alfort) (3) dans un cancer ulcéré de la mamelle du chat.

Variations du pouvoir antitryptique chez les nourrissons.

La pathologie du nourrisson étant assez différente de celle de l'adulte et certains auteurs ayant cru pouvoir trouver dans les modifications du pouvoir antitryptique un appui pour certaines théories pathogéniques des trou-

(1) LAUNOY. Biol. 12 juin 1909.

(2) UGO MELLO. Recueil méd. vétér. Déc. 1909.

(3) G. PETIT. Assoc. franç. pour l'étude du cancer. Juillet 1910.

bles digestifs du nourrisson, nous avons cru devoir séparer les résultats obtenus à cette période de la vie de ceux observés chez l'adulte.

Nous avons vu, en étudiant l'influence de l'âge, que Reuss considère le pouvoir antitryptique de l'enfant au sein comme faible et inférieur à celui du nourrisson élevé artificiellement.

Lust, au contraire, chez dix nourrissons bien portants trouve un pouvoir antitryptique égal à celui de l'adulte.

Il s'agissait peut-être, il est vrai, de nourrissons élevés artificiellement.

Comme Lust nous n'avons pas trouvé de différence entre le sérum normal du nourrisson et celui de l'adulte.

Nous avons cité plus haut les résultats obtenus.

(Voir variations suivant l'âge).

Les deux seuls auteurs, qui à notre connaissance, aient étudié jusqu'ici les variations du pouvoir antitryptique, dans les conditions pathologiques chez les nourrissons, sont Reuss et Lust.

Reuss (190) paraît avoir constaté l'augmentation de la teneur du sérum en antitrypsine dans des conditions assez diverses.

Chez le nourrisson au sein, nous l'avons dit, si l'on remplace ce mode d'alimentation par le lait de vache on verrait s'élever la quantité d'antitrypsine.

Elle augmenterait également, dès que celui-ci est atteint d'une affection aiguë ou chronique, d'un trouble de la nutrition, tel que l'eczéma, l'érythrodermie exfoliante, la syphilis, la tuberculose, lorsque même l'accroissement resterait stationnaire.

Chez l'enfant élevé artificiellement, la quantité d'anti-trypsin augmenterait encore lorsque celui-ci tombe malade. Reuss l'aurait constaté dans le cas d'athrophie, de choléra infantile, de suppuration articulaire, de méningite cérébro-spinale.

Si les recherches de cet auteur sont exactes il faudrait donc renoncer à tirer de la recherche du pouvoir antitryptique le moindre élément distinctif car il semble n'être pour lui que la manifestation d'un état pathologique quelconque.

Les recherches de Lust (131) semblent plus précises et cet auteur en tire des conséquences générales au sujet du mécanisme pathologique des échanges nutritifs des nourrissons atteints de troubles digestifs.

C'est en effet, chez les nourrissons atteints de troubles digestifs, que cet auteur a porté ses recherches. Il divise ses observations en trois séries. La première a trait aux sujets atteints de ces troubles graves de nutrition que Finkelstein décrit en Allemagne sous le nom de « décomposition » et chez lesquels le poids baisse malgré la suralimentation et l'activité en apparence intacte de l'intestin.

Ces faits nous paraissent se rapporter à l'athrepsie de Parrot.

La seconde série a trait aux troubles aigus de la nutrition, aux intoxications alimentaires (Finkelstein). Enfin la troisième renferme les dyspepsies aiguës.

Dans la première série de faits comprenant 9 cas le pouvoir antitryptique était normal (avec la méthode de Fuld. 0,2 à 0,25 c'est-à-dire 0,2 cc à 0, 25 d'une solution

de trypsine sont nécessaires pour neutraliser 0,05 de sérum). Cependant la perte de poids était considérable, allant de 270 gr. à 530 gr. suivant les enfants, sur un laps de temps s'étendant de 3 à 11 jours.

Lust croit pouvoir déduire des travaux de Rubner et Heubner, de Czerny-Steinitz, que chez les atrophiques la perte en poids résulte plutôt de la fonte de la graisse que de la destruction des albuminoïdes, car chez ces nourrissons atrophiques, il y avait rétention d'azote malgré la diminution de poids.

Partisan en grande partie de la théorie de Brigger et Trebing sur le rôle de la cachexie dans l'augmentation du pouvoir antifermentatif du sérum, c'est ainsi qu'il s'explique le résultat normal dans ces cas, la fonte de la graisse ne pouvant pas en effet provoquer la formation d'un ferment antiprotéolytique.

Il a cependant trouvé dans un cas semblable une faible augmentation (de 0,35). Il s'agissait d'un nourrisson âgé de 4 mois 1/2, pesant 3 kgr. 700, arrivé à un degré d'émaciation extrême. Lust admet que dans ce cas il est venu probablement se joindre pendant les dernières semaines un processus aigu.

L'auteur tire de ces recherches la conclusion que la cachexie des nourrissons due à des troubles chroniques de nutrition n'entraînant pas d'augmentation du pouvoir antitryptique, est conditionnée par d'autres phénomènes d'échanges nutritifs que la cachexie des adultes.

Sept cas se rapportant à des intoxications alimentaires ont montré à l'auteur une augmentation du pouvoir antitryptique dont la valeur dépasserait celle qu'on trouve

dans les cachexies de l'adulte. Cette augmentation d'antitryptique était à peu près parallèle à la gravité du mal et dénotait une aggravation de la maladie.

Les observations sont assez succinctes.

N° 1. Enfant de 2 mois, bien développé, aspect d'un intoxiqué. Urines albumineuses, cylindrurie. Mort. Pou. ant. 0,5.

2. — 3 mois. Mal nourri, plis persistants de la peau. Urines : albuminurie, cylindrurie. Mort. Pou. ant. 0,5.

3. — 3 mois 1/2. Etat de nutrition mauvais. Plis persistants de la peau. Aspect intoxiqué. Tempér. 39°3. Mort. Pou. ant. 0,45.

4. — 4 mois. Très bien développé. Apathique. Urines : albumine et sucre. Mort. Pou. ant. 0,4.

5. — 10 mois. Aspect intoxiqué, regard fixe, albuminurie. temp. 38°. Mort. Pou. ant. 0,4.

6. — 3 mois. Bien développé. Donne l'impression d'une maladie grave. Pas d'albuminurie. Guérison. Temp. 37°3. Pou. ant. 0,35.

7. — 6 mois. Etat d'intoxication léger. Guérison, temp. 37°3. Pou. ant. 0,35.

De ces résultats, on pourrait déduire que le pouvoir antitryptique serait susceptible de constituer un élément de pronostic dans les intoxications alimentaires. Cependant, l'auteur fait lui-même des réserves à ce sujet, à cause du petit nombre de ses recherches d'une part, et de l'autre parce qu'il a trouvé, dans des cas isolés il est vrai, le pouvoir antitryptique augmenté dans les mêmes proportions dans d'autres troubles nutritifs aigus à terminaison favorable. Il conclut cependant, que l'on pourrait considérer le pronostic comme douteux dans les cas

où le pouvoir antitryptique est très augmenté.

Enfin Lust a étudié dix cas se rapportant au troisième groupe de troubles digestifs : les dyspepsies aiguës.

L'antiferment était augmenté mais moins que dans les intoxications.

8 fois le pouvoir antitryptique oscillait entre 0,3 et 0,35, dans deux cas il égalait celui des intoxications. Ces deux cas se rapportaient à des enfants qui sans présenter d'« intoxication », montraient le tableau d'une maladie grave, perdaient beaucoup de poids. Si l'on admet donc, conclut Lust, un rapport entre la destruction cellulaire et l'augmentation du pouvoir antitryptique, il faut également admettre une destruction cellulaire dans les cas de dyspepsie aiguë.

L'intoxication alimentaire est un trouble de nutrition qui ne diffère pas essentiellement de la dyspepsie aiguë mais représente seulement une aggravation des troubles observés dans les dyspepsies graves, conception à laquelle incline également Finkelstein en se basant sur les données cliniques.

Dans les cas dont il s'agit, on ne pouvait incriminer l'influence de la diète hydrique, car l'augmentation du pouvoir antitryptique a été vu chez des nourrissons qui n'avaient pas encore été soumis.

Nous avons insisté longuement sur ce travail de Lust, en raison de l'importance des conclusions auxquelles ces suppositions, si elles étaient exactes, permettraient d'aboutir :

Les échanges des albumines seraient en rapport avec le pouvoir antiprotéolytique du sérum.

L'augmentation de l'antiferment résulterait de la destruction des cellules de l'organisme.

Notons cependant, que Lust attache de l'importance dans certains cas au rôle des polynucléaires.

Les arguments sur lesquels se base cet auteur nous paraissent des plus discutables en nous rapportant à son travail lui-même.

Il trouve un pouvoir antitryptique normal dans la cachexie du nourrisson. Nous avons dit qu'un nombre assez considérable d'auteurs parmi lesquels on doit citer Bergmann et Meyer, Weil, Poggenpohl, considèrent que le sérum des cachectiques donne une réaction normale, opinion qui s'appuie en outre sur les observations de Finzi chez l'animal. Il n'est donc pas besoin de supposer une différence de nature entre la cachexie du nourrisson et celle de l'adulte.

Le second groupe de faits est représenté par un certain nombre d'observations peu détaillées. Les cinq cas mortels que Lust rapporte aux intoxications alimentaires ne comportent aucune relation d'autopsie.

Il semble qu'il n'ait pas tenu un compte suffisant de l'infection et en particulier de la bronchopneumonie, cause si fréquente de mort chez le nourrisson.

Nous voyons dans ses faits que certains malades présentaient de la fièvre, d'autres de l'albuminurie, ce qui pouvait compliquer la question.

En résumé, le travail de Lust nous paraît peu probant et nous en retiendrons surtout ce fait que la cachexie du nourrisson ne semble pas s'accompagner d'augmentation du pouvoir antitryptique.

Nous avons obtenu les résultats suivants. *Bronchite* :

CCC.V. G. (Germaine) 14 mois (service du P^r Hutinel). Entrée le 28 octobre 1910 salle Husson pour de la diarrhée. Elle présente quelques petits ganglions. Absès de la cuisse gauche. Elle a eu la coqueluche il y a 2 mois.

11 novembre. La diarrhée a cessé, mais il existe un écoulement de l'oreille gauche, un peu de fièvre. Elle tousse. L'auscultation montre des râles sous-crépitaux aux deux bases, particulièrement à gauche. Les selles sont à peu près normales.

16 novembre. L'écoulement d'oreille a disparu. Mais l'enfant est abattue, réagit mal. On entend des râles à la racine des bronches. On pense à de l'adénopathie trachéo-bronchique probablement tuberculeuse.

P. 0,003.

23 novembre. Deux intradermoréactions à la tuberculine pratiquées à quelques jours d'intervalle, ont été négatives. L'enfant est bien portante, l'auscultation ne montre plus aucun signe pulmonaire. Elle est rendue à sa famille au début du mois de décembre en parfait état de santé ; elle a augmenté de poids d'une manière régulière.

D'après ce que nous avait montré la comparaison des résultats obtenus chez l'adulte dans la tuberculose au début et dans la bronchite simple, nous avons pensé que cet enfant n'était pas tuberculeuse malgré l'ensemble des signes cliniques, et nous en avons eu la confirmation par l'évolution.

Bronchopneumonie.

La bronchopneumonie, cette affection si fréquente chez le nourrisson et si redoutée dans les crèches, donne en général, comme chez l'adulte, une forte augmentation du pouvoir antitryptique.

Nous avons déjà rapporté les faits que nous avons recueillis à ce sujet, en traitant des infections aiguës comme cause de variations du pouvoir antitryptique.

Nous nous contenterons donc de les indiquer sommairement :

LXX. — Un an. Bronchopneumonie et coqueluche. 0,002, mort.

LXXI. — Un an. Bronchopneumonie et rougeole. 0,003 mort.

CXXXI. — Nourrisson. Bronchopneumonie et rougeole. 0,003, guérison.

CXXXII. — Nourrisson. Bronchopneumonie et rougeole. 0,002, guérison.

Dans un cas cependant le pouvoir antitryptique n'était pas augmenté, malgré une bronchopneumonie indiscutable :

CCCVIII. — R. fille. 1 an 1/2. Bronchopneumonie. 0,004 la veille de la défervescence. Guérison. Il s'agissait peut être d'une diminution précritique du pouvoir antitryptique, ainsi qu'on l'a signalé dans la pneumonie.

CCCXI. — Anémie d'origine syphilitique chez un nourrisson de 10 mois. 0,008.

CCCXLI. — Rachitique et anémique. 0,008.

CCCXL. — Gros foie. Rachitique. 0,006.

Les cas, peu nombreux, que nous avons pu examiner jusqu'ici tendent à montrer des modifications semblables à celles de l'adulte sous l'influence des mêmes conditions pathologiques.

Elles nous permettent d'espérer que la réaction pourrait avoir un certain intérêt clinique, dans le diagnostic des suppurations profondes, par exemple.

Résumé des résultats obtenus par la recherche du pouvoir antitryptique des sérums.

En classant nos cas suivant le chiffre d'antitrypsine, nous constatons que les sérums normaux varient en de certaines limites, en dehors desquelles on peut considérer que le pouvoir antitryptique est augmenté ou diminué. Peu de cas se rapportent à la diminution de l'antifermement dont les causes nous paraissent encore obscures.

L'augmentation, au contraire, à peu d'exceptions près, se rapporte à des conditions très spéciales. Ce sont les suppurations, les pneumonies et bronchopneumonies, les cancers, qui paraissent le plus souvent en rapport avec l'accroissement de l'antifermement, comme le montrent les résultats suivants :

POUVOIR ANTITRYPTIQUE AUGMENTÉ

0,001. — Cancer du foie.

Cancer de l'œsophage.

Cancer du sein.

Abcès de la langue ou glossite aiguë.

Pneumonie.

Abcès froids tuberculeux. Hérédo-syphilis.

Dégénérescence amyloïde (1).

0,002. — Pneumonie.

Bronchopneumonie. Rougeole.

Coqueluche.

Méningite tuberculeuse.

(1) Ce dernier cas est assez complexe et d'interprétation difficile quant aux causes de l'augmentation de l'antifermement.

Angine phlegmoneuse.

Salpingite. Absès pelvien.

Salpingite suppurée.

Méningite cérébro-spinale (avant l'injection du sérum)

Tuberculose. Cavernes.

Cancer du corps de l'utérus.

Cancer du sein (2^e examen).

Cancer du sein non ulcéré.

Cancer de l'estomac.

Cancer de l'abdomen.

Asystolie.

En dehors du cas d'asystolie pour lequel nous n'avons pas trouvé de cause d'augmentation du pouvoir antitryptique : les autres malades étaient tous, des cancers, des broncho-pneumonies ou pneumonies, ou des suppurations ; les tuberculeux cavitaires pouvant être assimilés à ce point de vue à des suppurants.

0,003 — Pneumonie.

Broncho-pneumonie.

Broncho-pneumonie. Rougeole.

— Rougeole.

— Variole confluyente.

Méningite cérébro-spinale.

Angine phlegmoneuse.

Tuberculose (2^e période).

Tuberculeux Cavernes.

— Cavernes.

— Cavernes.

— Cavernes.

— Cavernes et maladie d'Addison

Bronchite simple.
Bronchite simple.
Congestion pulmonaire.
Brûlures. Suppuration.
Angiocholite.
Pyélonéphrite
Insuffisance mitrale (complic. infectieuse).
Cancer de l'utérus propagé au foie.
Cancer de l'utérus.
Cancer de l'œsophage.
Cancer de l'estomac.
Sarcome du rein.
Sarcome du maxillaire supérieur.
Rhumatisme articulaire aigu.
Urémie.

Ce chiffre d'antiferment comprend les mêmes affections que le chiffre précédent. Pour le rhumatisme, assez bénin, et le cas d'urémie, nous n'avons pu déterminer les causes de l'accroissement du pouvoir antitryptique.

POUVOIR ANTITRYPTIQUE NORMAL.

0,004. — Cancer du foie.

Cancer du foie.

Cancer du sein.

Bronchopneumonie (veille de la défervescence).

Femme en travail, à terme.

Grossesse normale de 3 mois 1/2.

Diabète pancréatique.

Myxœdème.

Insuffisance aortique, aortite.

Cardiaque sans accidents.

Insuffisance mitrale. Asystolie.

Asystolie, ascite.

Angine pultacée.

Angine simple.

Appendicite.

Cirrhose, ictère, insuffisance hépatique.

Néphrite, urémie, œdème pulmonaire.

Néphrite aiguë.

Urémie, congestion des bases, œdème.

Hémiplégie syphilitique.

Lumbago.

Rhumatisme blennorrhagique.

Scarlatine.

Syphilis secondaire.

Tuberculose à la 1^{re} période.

Gangrène pulmonaire.

Leucémie myéloïde.

A part quelques cas de cancer, l'indice antitryptique 0,004 ne comprend plus d'affections augmentant le pouvoir antitryptique.

0,005. — Angine phlegmoëuse.

Cancer de l'estomac.

Enfant de 1 an, bien portant.

Enfant de 1 an, bien portant.

Enfant de 6 mois, bien portant.

Enfant de 2 mois, bien portant.

Femme, 4 jours après l'accouchement.

Sérum du cordon ombilical.

Diabète pancréatique.

Goître exophtalmique.

Dyspepsie hyperchlorhydrique.

Bronchite chronique et emphysème.

Pleurésie.

Pleurésie purulente tuberculeuse.

Méningite cérébro-spinale (après injection de sérum .

id. id.

id. id.

Fièvre typhoïde.

id.

Variole très discrète.

Variole hémorragique secondaire.

Anémie pernicieuse.

Cancer de l'estomac avec anémie.

Cancer de l'estomac.

Cancer de l'utérus.

Cancer du larynx.

Pneumonie (veille de la défervescence).

Sérum normal d'adulte.

Sérum normal d'adulte.

Sérum de nourrisson normal.

Sérum de nourrisson normal.

Sérum du cordon ombilical.

Diabète pancréatique.

Coma diabétique.

Bronchite chronique et emphysème.

Congestion pulmonaire.

Asystolie.

Insuffisance mitrale. Asystolie. Athérome aortique. Insuffisance mitrale. Asystolie.

Angine pultacée.

Angine simple.

Dyspepsie (absence d'Hcl libre).

Urémie, période de déclin de la crise.

Hémorragie cérébrale.

Hémiplégie syphilitique.

Epilepsie.

Névralgie.

Lumbago.

Contracture hystérique.

Scarlatine.

Rougeole.

Varirole.

Diphtérie.

Oreillons.

Dysenterie.

Erythème polymorphe.

Méningite cérébro-spinale (après traitement par le sérum).

Syphilis secondaire.

Tuberculose 1^{re} période.

Tuberculose 2^e période.

Tumeur kystique de l'abdomen.

0,007. — Lumbago.

Méningite cérébro-spinale convalescente.

Scarlatine.

Rougeole.

Varirole.

Variole cohérente.

Fièvre typhoïde.

Fièvre typhoïde.

Angine simple.

Syphilis héréditaire.

Syphilis secondaire.

Orchite tuberculeuse.

A partir de 0,007 nous ne trouvons plus ni cancers, ni bronchopneumonies, ni suppurations.

0,008. — Sérum normal de vieillard.

Sérum normal de nourrisson.

Sérum normal de nourrisson.

Sérum normal de nourrisson.

Urémie.

Athérome, asystolie.

Angine simple.

Erythème polymorphe.

Syphilis médullaire

Méningite tuberculeuse.

Scarlatine.

Rougeole.

Fièvre typhoïde.

Variole.

Variole cohérente.

Leucémie lymphoïde.

Anémie syphilitique chez un nourrisson.

Anémie pernicieuse.

Adénite tuberculeuse.

0,009. — Paralysie générale.

Rougeole.

Varioloïde.

Varicelle.

0,01. — Sérum normal de femme.

Hémiplégie.

Hémiplégie.

Chancre syphilitique.

Fièvre typhoïde.

Rougeole.

Diphthérie.

Tuberculose à la 2^e période.

Anémie. Syphilis de la rate.

Myxœdème.

POUVOIR ANTITRYPTIQUE DIMINUÉ

+ 0,01. — Fièvre typhoïde (vers la fin de la maladie).

0,015. — Tuberculose à la 1^{re} période.

Diabète pancréatique.

Ce tableau nous paraît montrer, contrairement à l'opinion de certains auteurs, que l'accroissement de l'antiferment ne se montre que dans des circonstances très spéciales et déterminées, comme nous le verrons plus loin, par la mise en liberté, dans l'organisme, d'un antigène protéolytique.

CHAPITRE V.

RECHERCHE DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE DANS LES LIQUIDES ORGANIKES ET LES TISSUS.

LE PUS. — Le pus laissé au repos ou centrifugé, se sépare en deux parties : un dépôt formé par les éléments cellulaires et un liquide, le sérum du pus.

Ce liquide n'a pas de pouvoir antitryptique comme Opie (176) l'a constaté avec le sérum d'un exsudat purulent déterminé par l'injection d'essence de térébenthine.

Le sérum du pus d'un abcès à streptocoques nous a montré, d'ailleurs, un pouvoir tryptique assez marqué, deux gouttes digéraient en 24 heures 3 cc. de lait.

Le sérum d'un liquide purulent (polynucléaires) de la vaginale, à évolution subaiguë, ne manifestait ni pouvoir tryptique ni action antitryptique.

D'autre part, un liquide de pleurésie purulente (polynucléaires) scarlatineuse, avait un pouvoir antitryptique assez notable (0,008).

LIQUIDE PLEURAL. — Weinberg et Laroche (220) ont trouvé un pouvoir antitryptique assez variable mais souvent notablement supérieur à celui du sérum.

Une pleurésie sérofibrineuse à streptocoques. 1 : 4 1/2 (méthode de Marcus) sérum 1 : 8.

Les pleurésies tuberculeuses donnaient 8, 6, 6, 3, 3, 2.

Plusieurs liquides de pleurésies tuberculeuses nous montrent à l'examen un pouvoir antitryptique comparable à celui de sérums normaux.

CCXXIX. — Pleurésie chez une femme tuberculeuse et alcoolique. Delirium tremens. Liquide abondant (2 litres $1/2$, ex. du culot après centrifugation :

Globules rouges assez nombreux.

Mononucléaires. Quelques polynucléaires.

Autopsie : tubercules dans les deux poumons.

P : 0, 004.

CCII. — Pleurésie survenue insidieusement, chez un homme de 32 ans. Liquide séro-fibrineux, lymphocytes. Quelques polynucléaires.

P : 0, 006.

Liquide de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.

P : 0, 004.

Liquide de pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.

P : 0, 006.

CCLXVI. — Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse.

P : 0, 008 (P. du sérum, 0,005). Comme l'avait vu Weinberg, le pouvoir antitryptique du liquide pleural ne correspond pas exactement à celui du sérum.

CLXXI. — B. 34 ans. Pleurésie tuberculeuse. Ponctions multiples ($1/4$ ponction) 1200 cc. Liquide séro-fibrineux, lymphocytes.

P : 008.

ASCITE. — Weinberg et Laroche ont examiné plusieurs liquides d'ascite après centrifugation. Ils ont trouvé des quantités variables de substances antitryptiques (de 1 à 8) sans qu'il y eût de rapport avec la nature de la lésion (cirrhose atrophique, asystolie, tuberculose péritonéale).

ASCITE. — Deux cas d'ascite nous ont montré un pouvoir antitryptique très faible, contrastant avec celui des liquides pleuraux.

CCLXIV. — Garçon, 16 ans. Dégénéré. Gros foie tuberculeux. Ascite opalescente.

P : 0,05.

CCLXIX. — Cirrhose de Laennec, ponctions multiples, liquide citrin contenant de la fibrine. P : 0,02.

LIQUIDE D'HYDROCELE. — Hydrocèle chronique syphilitique (Weinberg et Laroche).

Hydrocèle chronique dite idiopathique (Weinberg et Laroche).

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. — Dochez (73) a étudié l'action protéolytique du liquide céphalo-rachidien, agissant à l'étuve à 37° sur le sérum de bœuf modifié par la chaleur. La quantité de sérum digéré était mesurée par dosage de l'azote suivant la méthode de Kjeldahl. L'action empêchante était recherchée par mélange du liquide céphalo-rachidien avec un extrait leucocytaire. L'auteur déduisait de la quantité totale obtenue celle qu'aurait digéré le liquide étudié isolément.

Il conclut de ses recherches, que dans la majorité des cas, le liquide céphalo-rachidien, pauvre en globulines, est faiblement protéolytique et n'est pas antiprotéolytique car l'albumine est absente.

Cependant, au début de la méningite cérébro-spinale épidémique, il y aurait un faible pouvoir antiprotéolytique de très courte durée.

Chez trois malades dont l'espace subdural renfermait un transudat non inflammatoire, avec pression élevée, le liquide céphalo-rachidien était antiprotéolytique. L'auteur admet que cette propriété lui était communiquée par le sérum sanguin. Les méningites tuberculeuses posséderaient souvent, d'après Dochez, un certain pouvoir antifermentatif.

L'auteur remarque que dans les méningites cérébro-spinales traitées par le sérum, l'élimination du sérum est assez rapide, même après injection de quantités considérables, pour que l'on ne trouve plus, après 24 heures, de trace du pouvoir antiprotéolytique.

Weinberg et Laroche (220), qui ont examiné douze échantillons de liquide céphalo-rachidien (méningites tuberculeuses et deux méningites cérébro-spinales), ont trouvé, contrairement à Dochez, un résultat constamment négatif même avec 7 à 8 gouttes de liquide pour une de trypsine. Ils utilisaient la méthode de Marcus.

Nous avons constaté le même fait.

Avec 1 cc. de liquide ce qui représente une quantité énorme, nous n'avons noté aucun empêchement de la digestion dans 3 cas.

C. — Méningite cérébro-spinale — 1 cc. de liquide trouble centrifugé.

D. — Mén. cérébro-spinale — 1 cc. de liquide trouble centrifugé.

S. — Rougeole, phénomènes méningés, 1 cc. Pas d'éléments cellulaires dans le liquide.

Nous avons de même noté l'absence du pouvoir alexique dans ces liquides.

LIQUIDE D'ŒDÈME. — Nous avons pu examiner le liquide d'œdème recueilli par une moucheture chez une cardiaque asystolique, âgée de 29 ans, présentant un œdème considérable des membres inférieurs.

Ce liquide ne manifeste aucune propriété antifermentative. Nous avons échelonné les quantités en série décroissante — 0,cc 5 de liquide d'œdème, 0,4-0,3-0,2-0,18 ; puis en espaçant de deux dixièmes jusqu'à 0,001. Même à 0,5, quantité énorme, il n'y avait aucun empêchement de l'action de la trypsine.

URINES — On a décrit des ferments dans l'urine. — Brücke, en 1861, a signalé la présence de pepsine dans l'urine du chien. Delezenne et Frouin ont montré que chez le chien à estomac sequestré, la pepsine urinaire persistait ; elle disparaissait de l'urine du chien ayant subi l'ablation totale de l'estomac.

Brodzki et Beney, Falk et Kolieb, ont trouvé dans l'urine, un ferment protéolytique agissant en milieu alcalin, dédoublant la caséine. Il n'est donc pas étonnant que l'urine n'ait pas d'action antifermentative et c'est un résultat négatif qu'ont obtenu Weinberg et Laroche avec l'urine normale. Quand elle contenait peu d'albumine, le résultat était également négatif. Dans le cas d'albumine assez abondante, l'urine acquiert au contraire un pouvoir antiprotéolytique.

Weinberg et Laroche ont obtenu : chez deux cardiaques (quelques grammes d'albumine par litre) $\frac{1}{5}$, dans un cas de syphilis rénale (10 grammes d'albumine),

2, et pour un rein amyloïde (40 et 80 gr. d'albumine) 6.

La plupart des urines examinées par nous, n'ont montré, même avec une quantité considérable (0,5), aucun pouvoir antitryptique.

CCX. — Tub. pulm. pas d'albumine.

CLXXXIV. — Cancer du foie, pas d'albumine.

CCXIX. — 40 jours après l'accouchement.

CLVI. — Rougeole, tuberculose 2^e période. Grande quantité de phosphates, pas d'albumine.

CLXVII. — Rougeole, otite double, mastoïdite, pas d'albumine.

CXCIX. — Pyonéphrose, urines purulentes. Après centrifugation.

Toutes ces urines ont donné un résultat négatif.

Deux urines légèrement albumineuses ont donné un résultat négatif (à 0,5).

CLXXXI. — Un peu d'albumine.

CXX. Variole, légère couche d'albumine.

Au contraire trois cas à albuminurie assez abondante ont montré un pouvoir antitryptique proportionnel à la quantité d'albumine :

CXL. — Scarlatine, néphrite, 3 gr. d'albumine. 0,1, (0,005 = + — 0,1 = 0).

CXCVIII. — Tuberculose, 9 gr. d'albumine par litre. 0,005.

CCXCV. — Rein amyloïde, 12 gr. d'albumine par litre.

Ces résultats concordent avec ceux de Weinberg et Laroche.

Loeper et Esmonet (146) ont constaté une action empêchante sur la digestion pancréatique, des plaques de Peyer, du tissu splénique, de la substance corticale du rein des capsules surrénales.

Tissus

Après intoxication phosphorée, ligature du pédicule rénal ou étranglement de l'intestin, les extraits préparés avec les tissus et surtout le sérum de lapins et de cobayes, avaient un pouvoir empêchant 2 ou 3 fois moindre que le sérum ou les extraits des animaux témoins.

Dans ces expériences, les auteurs mesuraient la digestion par la quantité de peptones formées.

Fermi admet également un pouvoir antitryptique des tissus qu'il classe de la manière suivante par activité décroissante :

Rein. Cœur. Poumons. Foie. Rate. Substance nerveuse.

Nos recherches ont été négatives. Nous en reparlerons à propos de l'origine du pouvoir antitryptique.

CHAPITRE VI

NATURE BIOLOGIQUE ET MODE D'ACTION

Nous avons dit, au début de ce travail, que nous considérons le pouvoir antitryptique du sérum comme un anticorps dirigé contre la trypsine. C'est, nous semble-t-il, la seule façon de comprendre les variations de cette propriété, qui coïncident dans la majorité des cas, d'une manière évidente, avec celles des antigènes correspondants. La majorité des auteurs s'est ralliée à cette opinion.

Certains pensent cependant, que cette propriété appartiendrait aux composants du sérum. Oswald Schwartz (202), inactivant le sérum par l'éther lui redonne ses propriétés fermentatives par addition de *lipoides* et attribue aux lipoides du sérum le pouvoir antitryptique.

Oppenheimer et Aron (180), pensent qu'il faut chercher l'origine de la résistance du sérum à la digestion tryptique, dans la constitution même de ses albuminoïdes qui ne pourraient former avec la trypsine la combinaison intermédiaire nécessaire pour que la digestion commence.

Les résultats de Schwartz sont contestés par Cobliner (53) qui paraît, au cours de recherches récentes, avoir obtenu des résultats diamétralement opposés.

En présence des expériences, assez discutées, que nous

venons de rapporter nous pouvons citer un ensemble de faits qui nous paraissent de nature à entraîner la conviction.

Tout d'abord, la possibilité d'augmenter artificiellement le pouvoir antitryptique, par des injections de trypsine agissant comme antigène. Tel est le résultat des expériences d'Achalme (6) sur le cobaye.

Les cobayes recevaient le 1^{er} jour une injection intrapéritonéale de 5 cc. Le lendemain et le surlendemain 10 cc. Le 4^e jour 2 cc. sous la peau du flanc.

Les injections étaient continuées tous les 2 jours en augmentant chaque fois de 2 cc., de manière à atteindre le 12^e jour la dose de 10 cc.

Au bout de ce temps, l'animal est « vacciné » contre la trypsine, suivant l'expression d'Achalme.

Son sérum, injecté en même temps que la trypsine, protège contre la nécrose que produit le ferment.

Le sérum du cobaye vacciné se montre beaucoup plus actif, *in vitro*, contre la trypsine, que le sérum de cobaye neuf.

Les expériences d'immunisation contre la trypsine, avec augmentation simultanée du pouvoir antitryptique, ont été répétées avec le même succès. Bergmann et Bamberg (28) ont obtenu l'augmentation du pouvoir antitryptique chez le chien, par ce procédé. Jochmann et Kantorowicz ont réalisé la même expérience, en injectant de la trypsine ou du ferment leucocytaire.

Ciuca et Jonescu-Mihaïesti (51) ont vu apparaître, dans le sérum de lapins vaccinés contre la trypsine, une sensibilisatrice capable de fixer le complément.

Kurt Meyer (164) a récemment, encore, provoqué l'augmentation du pouvoir antitryptique par injection de trypsine au lapin.

Ces faits paraissent bien établis ; nous avons cependant voulu les vérifier et nous avons constaté, chez le cobaye, les mêmes résultats que les auteurs précédents.

La possibilité d'immuniser des animaux contre la trypsine et les propriétés qu'acquiert le sérum d'animaux ainsi traités : pouvoir antitryptique beaucoup plus marqué que celui des animaux neufs, la conservation de cette propriété dans le sérum, les modifications qu'elle subit du fait du chauffage (1), nous conduisent à assimiler l'antitrypsine aux autres substances dont on détermine artificiellement la production dans l'organisme par introduction d'antigène.

Nicolle (2) range les anticorps dans deux grandes divisions suivant leur mode d'action : les lysines, qui sont les sensibilisatrices de Bordet et dissolvent la substance étrangère, l'antigène. Elles ne peuvent agir seules, mais ont besoin pour produire la dissolution, d'une substance qui existe normalement dans le sérum, l'alexine de Bordet (cytase de Metchnikoff, complément d'Ehrlich).

Les coagulines, qui rendent inactif l'antigène par précipitation (précipitines), agglutination (agglutinines), suivant que l'antigène est une substance albuminoïde ou un être organisé. Les coagulines agissent seules.

Mesnil rapproche l'antitrypsine des sensibilisatrices de Bordet et Ehrlich ; il la nomme *insensibilisatrice* pour in-

(1) Voir : action de la température.

(2) NICOLLE. *Ann. Inst. P.* 1908.

diquer l'action contraire à celle des sensibilisatrices et considère qu'elle se rapproche surtout des anticytotoxines et des antialexines.

Il semble cependant que le fait que l'antitrypsine paraît agir sans l'action d'alexine, puisque un sérum conservé même fort longtemps conserve ses propriétés antitryptiques, conduirait à la rapprocher plutôt des coagulines.

La propriété des sérums normaux de contenir de l'antitrypsine, n'empêche pas de le considérer comme un anticorps. Comme nous allons le voir, l'antigène existe en certains points de l'organisme et sa mise en liberté peut provoquer la formation d'un anticorps.

On s'est étonné qu'une substance de l'organisme lui-même puisse servir d'antigène. Ce fait nous paraît présenter un grand intérêt au point de vue des réactions organiques, mais il ne semble pas tout à fait isolé.

Uhlenluth avait provoqué la formation d'anticorps chez les cobayes contre des substances provenant de cet animal. Adler a déterminé également la production d'anticorps chez le cobaye contre ses propres spermatozoïdes injectés. Et récemment, de nouveaux travaux sont venus montrer la possibilité pour l'organisme de réagir contre ses propres globules rouges épanchés dans les cavités séreuses, par la formation d'isolysines hémolytiques. On a également montré la présence d'isolysines chez les cancéreux et les tuberculeux.

Il n'en reste pas moins que dans le cas actuel il paraît s'agir d'une propriété normale, due sans doute à la

présence constante de l'antigène, d'une sorte d'équilibre dans l'organisme entre la trypsine et l'antitrypsine, l'introduction en quantité plus considérable de la première, déterminant aussitôt une exagération de l'activité de la seconde. S'agit-il d'une propriété spécifique contre un ferment donné, ou bien cet anticorps se produit-il contre une substance quelconque introduite ?

Y a-t-il plusieurs antigènes ? C'est ce qu'il nous faut étudier maintenant.

RAPPORTS RÉCIPROQUES DU TRYPSINOGENÈ ET DE LA KINASE

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le mode de formation et l'action de la trypsine sur les substances albuminoïdes. Pour Pawlow et ses élèves, Schepowalnikoff en particulier, il s'agirait d'un processus de fermentation, la kinase intestinale transformerait le trypsinogène, le proferment, en trypsine. Cette opinion a été soutenue également, par Hamburger [et Hekma, Bayliss et Starling et plus récemment par Kurt Meyer (164).

De ses expériences, pratiquées avec la méthode de Fuld à la caséine, il déduit qu'il y a sans doute une relation entre le produit de l'activation et la quantité de kinase employée : plus on augmente la quantité de kinase, plus le mélange devient actif et l'excès de kinase n'a pas d'action nuisible sur la digestion.

Mais l'influence du temps est très importante. Lorsque l'on prolonge la durée de l'expérience, on voit les différences diminuer notablement.

Il persiste toujours cependant, malgré la longue durée

de l'expérience, une différence qui est en faveur du mélange le plus riche en kinase.

Il paraît néanmoins certain à Kurt Meyer, que l'activation du trypsinogène ne se produit pas par une simple combinaison avec la kinase, car dans ce cas il devrait y avoir, jusqu'à un certain point, une proportionnalité des quantités de kinase efficaces et toute addition nouvelle de cette substance devrait être sans influence.

Or, il observe que l'addition de quantités nouvelles de kinase augmente toujours l'activité, en tenant compte de la teneur du mélange en trypsinogène.

Il conclut de ses expériences, que l'activation est un phénomène progressif, dépendant plus de la durée de l'action, que des quantités de substances mises en présence, ainsi que cela se passe dans les processus fermentatifs.

Delezenne (64), appliquant au contraire à cette question les théories des bactériologistes, de Ehrlich et Morgenroth, de Bordet, sur la cytolyse, semble faire de l'action de la kinase et du trypsinogène une action conjuguée. Rapprochant ces phénomènes de ceux que mettent en jeu les anticorps, il considère la trypsine comme un alexine et la kinase comme une sensibilisatrice. Il obtient l'hémolyse des hématies, au moyen du suc pancréatique inactif (alexine) et du suc intestinal (sensibilisatrice) mélangés.

Si cette hypothèse était exacte, le rôle de la trypsine devrait être beaucoup plus étendu qu'on ne le pense actuellement et il faudrait lui faire une part importante dans le mécanisme de l'immunité.

Nous avons pratiqué un certain nombre d'expériences pour la vérifier.

Nous avons employé dans ce but, successivement le suc pancréatique inactif et la trypsine kinasée commerciale.

Nous avons sensibilisé les globules rouges (humains) par contact prolongé avec du sérum de lapin anti-humain, puis fait agir le suc pancréatique ou la trypsine.

Dans ces conditions, il semblerait, si l'hypothèse de Delezenne était exacte, que l'hémolyse doive se produire.

Les résultats ont été négatifs quoique nous ayons varié la technique, ajouté successivement le sérum sensibilisant et la trypsine, la trypsine puis le sérum, ou un mélange de ces deux substances, ou encore sensibilisé tout d'abord les globules rouges puis éliminé par plusieurs lavages et centrifugations le sérum, dont l'action antagoniste pouvait gêner l'action de la trypsine.

Il nous semble donc, que dans l'expérience de Delezenne, il ne s'agissait que d'une simple analogie d'action et qu'on ne peut assimiler la trypsine et l'alexine.

D'ailleurs, dans un ouvrage récent, Frouin (1) tend à rapprocher l'alexine de la lipase par son mode d'action et sa distribution.

Dastre et Stassano (36-37), pensent que la digestion pancréatique est le fait à la fois de la protrypsine et de la kinase.

Leurs expériences montrent, d'autre part, que l'action de la kinase ne présente pas d'optimum au delà duquel son action décroît mais un « seuil » à partir duquel,

(1) FROUIN. Hématolyse, hémato-genèse. Bactériolyse, bactériogénèse. 1910.

pour une même concentration, l'addition de nouvelles quantités de kinase n'a pas d'effet favorable ou défavorable.

ACTION ANTIKINASIQUE OU ANTITRYPTIQUE.

Des faits que nous venons de rapporter, il s'ensuit que le sérum agit, soit sur le trypsinogène, soit sur la kinase, soit sur la trypsine formée. La solution de cette question est, on le conçoit, capitale pour le rôle que l'on doit attribuer à l'action antifermentative du sérum. Les diverses opinions s'appuient également sur des expériences, *in vitro* et sur l'animal.

Dastre et Stassano (53), reprenant des expériences de Weiland, avaient mis en évidence le pouvoir antikinasi-que de macération d'*ascaris* et de *tœnia*.

Ils opéraient avec des macérations faites dans le fluorure de sodium, dont ils essayaient l'action et sur du suc pancréatique inactif et de la kinase.

Ils ont montré qu'un contact de quelques heures avec la macération du *tœnia*, rendait la kinase inapte à activer le suc pancréatique.

Au contraire, le suc pancréatique n'était pas influencé par l'action préalable de la macération de *tœnia*.

Les auteurs sont revenus sur le même fait dans une deuxième communication.

Faisant des mélanges en proportions variables de suc pancréatique inactif, de kinase et de macération d'*ascaris* et les faisant agir sur l'albumine coagulée, ils ont montré que l'action antagoniste exercée par l'*ascaris* est en proportion inverse de la quantité de kinase.

Le fait est très intéressant, car il semble indiquer comment un organisme résiste à l'action des ferments protéolytiques, en agissant sur la kinase, la sensibilisatrice substance spécifique, et non sur la trypsine elle-même, substance indifférente (suivant la conception de Delezenne).

L'action antikinase du sérum sanguin a été défendue par Delezenne (63) qui s'appuie pour l'affirmer sur les expériences suivantes.

Il détermine la dose de sérum capable d'annihiler l'action digestive d'un mélange de suc pancréatique inactif et de suc intestinal.

Il prépare ensuite trois tubes, contenant chacun, outre la substance à digérer, la même quantité de mélange : suc pancréatique + suc intestinal et la même dose de sérum empêchant.

Lorsqu'on s'est assuré, après un certain nombre d'heure de séjour à l'étuve, que la digestion n'a commencé dans aucun des tubes, on ajoute à l'un deux un excès de suc pancréatique inactif, à l'autre un excès de suc intestinal, le troisième étant conservé comme témoin.

La digestion ne se produit pas dans le tube additionné d'un excès de suc pancréatique, ou si elle a lieu, elle est plus tardive que dans le témoin. Elle s'effectue au contraire avec une grande rapidité dans le tube contenant un excès de suc intestinal. Le résultat est comparable à celui que Dastre et Stassano ont obtenu avec la macération de vers intestinaux.

Delezenne ajoute, que l'action du sérum sur le suc intestinal est beaucoup plus nette, si l'on mélange tout d'abord le sérum et le suc intestinal et qu'on les maintient en contact plusieurs heures, surtout à l'éluve. Dans ces conditions, une dose assez faible de sérum, peut inhiber une quantité assez considérable de suc intestinal.

Au contraire, le suc pancréatique inactif placé dans les mêmes conditions, ne subit aucune modification.

Les recherches de Delezenne (63), ont surtout porté sur les sérums de lapin, mais il les a répétées sur le cheval, le mouton, le cobaye.

Il conclut de ces expériences que « c'est à l'antikinase des sérums, qu'il y a lieu de rapporter l'action empêchante exercée par les sérums, sur la digestion tryptique des matières albuminoïdes. Delezenne explique ainsi l'action inactivante du sérum sur les macérations de pancréas et les trypsines commerciales, qui sont probablement rendues actives par la présence de nombreux leucocytes dans le pancréas.

Delezenne, a obtenu des sérums fortement antikinasiques chez le lapin, par des injections répétées de suc intestinal, alors qu'il lui fut impossible de produire une augmentation du pouvoir antitryptique par injection de suc pancréatique inactif.

Les résultats de Delezenne ont été confirmés par Ascoli et Bezzola (40), qui se servaient de macération fluo-rée de pancréas à laquelle ils ajoutaient une quantité minime de kinase. Ils ont cependant constaté une certaine action du sérum sur la macération pancréatique inactive.

Bayliss et Starling admettent également la présence d'antikinase dans les sérums normaux.

Les conclusions des auteurs précédents sont attaquées par Kurt Meyer (163). Il a obtenu par diverses expériences les résultats suivants :

Faisant agir au préalable le sérum sur un des composants, il obtient un résultat identique à celui qui se manifeste, lorsque le sérum est mis d'emblée au contact du mélange.

L'action préalable n'a donc pas été suivie de combinaison stable de la substance empêchante avec un des composants.

Dans une autre expérience, Meyer ajouta du sérum à des mélanges contenant une même quantité de trypsinogène, mais des quantités croissantes de kinase.

L'augmentation de la kinase fut sans influence sur le pouvoir empêchant.

L'augmentation du trypsinogène provoquait au contraire, dans une autre série d'expériences, une diminution du pouvoir empêchant, dû probablement à l'augmentation de l'activité du mélange trypsine-kinase.

L'action antifermentative du sérum s'est manifestée de la même manière, sur la trypsine activée par le chlorure de calcium, que sur le ferment formé par l'entérokinase.

Le pouvoir empêchant du sérum dépend de l'activité digestive du mélange et lui est parallèle. Plus l'activité digestive est petite, moindre par conséquent est la quantité de trypsine formée, plus sont considérables les quan-

tités du mélange qu'arrive à neutraliser une même quantité de sérum.

Cette dernière expérience semble prouver définitivement à Kurt Meyer, que le pouvoir empêchant du sérum est dirigé contre la trypsine formée et non contre la trypsinogène ou la kinase.

Kurt Meyer appuie également ses vues d'expériences sur l'animal. Il a fait à des lapins des injections intraveineuses répétées de trypsinogène, de kinase, ou d'un mélange de ces deux substances en quantités progressivement croissantes. Il n'a constaté l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum qu'après l'injection du mélange de trypsinogène et de kinase.

Le sérum des animaux immunisés avec la kinase ou le trypsinogène seuls, ne présentait aucune modification qui put faire penser à la présence d'un antitrypsinogène ou d'une antikinase.

Cependant, Kurt Meyer remarque lui-même, que son opinion ne se base que sur deux expériences, et nous avons cité d'autre part les expériences de Delezenne qui affirme avoir produit une antikinase chez l'animal.

Les expériences *in vitro* ne nous ont pas paru favorables à la conception d'une action antikinasique. L'adjonction de quantités mêmes très considérables, d'une solution de kinase commerciale (jusqu'à 0,5 d'une solution à 1 %, d'entérokinase Byla), n'a pas fait varier l'indice antifermentatif des sérums examinés à ce point de vue.

La trypsine paraissait seule agir.

Cependant, nous avons noté une discordance très re-

marquable entre l'action digestive de la trypsine et la manière dont elle subit l'influence empêchante du sérum. Certaines trypsines, dont l'action digestive est minime résistent à l'action du sérum beaucoup plus que d'autres, qui digèrent assez énergiquement les substances albuminoïdes.

Nous rapprochons cette constatation de celle qu'avaient signalé déjà Mesnil et Mouton (161). Ces auteurs avaient remarqué, au cours de leurs expériences sur l'action empêchante du sérum sur la digestion par l'amilodias-tase, que de mêmes doses de mêmes sérums agissant sur deux diastases de pouvoir protéolytique sensiblement semblables, peuvent annihiler complètement une des diastases et n'avoir sur l'autre qu'une action retardatrice.

De plus, un même extrait employé à des moments divers, ayant conservé un même pouvoir protéolytique, pouvait être annihilé très différemment par les sérums.

Nos expériences sur le lapin, non par immunisation prolongée, mais par injection intrapéritonéale d'une seule dose de pancréatine ou d'entérokinase (0 gr. 30 à 0 gr. 50 dissous dans l'eau salée), nous ont montré que l'entérokinase n'était nullement dépourvue d'action. Dans les deux cas, on observe le lendemain de l'injection une augmentation très notable du pouvoir empêchant du sérum, qui nous a paru plus marquée et plus prolongée pour l'entérokinase que pour la trypsine.

1^{re} Expérience. — Injection intrapéritonéale de 0 gr. 50 d'entérokinase.

Avant l'expérience : P. 0,018 — 3 h. après : 0,025 (comme s'il y avait eu neutralisation par la kinase de

l'action empêchante du sérum) ; le lendemain. 0,008 — 2 jours après : 0,018 ; mort par prise de sang au cœur.

2° Expérience — Injection intrapéritonéale d'entérokinase. Avant l'expérience : 0,018 — 3 h. après 0,018, lendemain : 0,008. 6 jours après 0,008, l'animal a maigri.

3° Expérience. — Injection intrapéritonéale de 0 gr. 50 de pancréatine.

Avant l'expérience : 0,013. — 3 h. après, 0,015. Lendemain 0,013. Puis 2 et 3 jours après l'injection 0,013.

4° Expérience. — Injection intrapéritonéale de pancréatine.

Avant l'injection : 0,015 — 3 h. après : 0,015, lendemain. 0,008, 6 jours après : 0,013.

Il nous paraît donc nécessaire de faire de nouvelles recherches dans ce sens, en particulier de répéter ces expériences en variant le mode d'introduction des substances injectées, en utilisant la voie veineuse et la voie sous-cutanée, de manière à éviter la modification possible de ces substances au niveau du foie.

Ces réserves faites au sujet du rôle non encore élucidé de la kinase, nous étudierons l'action des ferments protéolytiques pris en bloc, aussi bien ; jusqu'ici n'a-t-on pu isoler cette double action que dans un seul de ces ferments, la trypsine du pancréas, les leucocytes en particulier possédant des ferments protéolytiques qui rendent difficile la mise en évidence de l'action kinasique que leur attribue Delezenne.

CHAPITRE VII.

LES ANTIGENES.

I. — TRYPSINE PANCRÉATIQUE

Il n'est pas douteux que le pouvoir antitryptique puisse être dirigé contre la trypsine pancréatique.

Le fait est prouvé, par les expériences d'Achalme, de Bergmann et Bamberg, de Ciuca et Jonescu-Mihaiesit que nous avons rapportées plus haut.

Il s'agit dans ces expériences, d'injections répétées, d'une véritable immunisation des animaux.

Nous avons recherché les modifications du pouvoir antitryptique qui peuvent apparaître au bout de quelques heures ou de quelques jours, se rapprochant des conditions dans lesquelles une certaine quantité de trypsine est brusquement mise en circulation dans l'organisme. Nous avons obtenu les résultats suivants :

— Injection intraveineuse de trypsine au lapin (1 cc. environ de pancréatine Poulenc à 20 % dans la veine de l'oreille), 2 heures après l'animal est abattu, assez anxieux : 0,017, 24 h. après 0,017.

Le pouvoir antitryptique est resté tout à fait normal.

— Injections intrapéritonéales de trypsine au lapin (1).

Un des deux lapins présente des modifications très mi-

(1) Nous en rapportons plus haut le détail, (action kinasique ou antitryptique).

nimes de son pouvoir antitryptique, chez l'autre elles furent plus marquées.

Le pouvoir antitryptique augmentait au bout de 24 heures mais d'une manière peu considérable.

Cependant, l'ingestion de pancréatine pourrait suffire à augmenter le pouvoir antitryptique, d'après les expériences de Brieger et Trebing chez l'homme (le pouv. antitryptique passait de 1 : 4 à 1 : 6), et celles de Cobliner, qui voyait remonter le taux de l'antiferment à la suite d'ingestion de pancréatine, chez les chiens à pouvoir antitryptique diminué par extirpation du pancréas.

D'autre part, il semble que les ferments du pancréas puissent être résorbés en partie, soit qu'ils entrent dans la constitution de la *sécrétion interne* de cet organe, en passant directement dans le sang, ou qu'ils se résorbent au niveau de l'intestin au moment de la digestion.

Læper et Ficaï (150) ont montré le fait pour l'amylase ; une partie au moins de l'amylase sanguine paraît être d'origine pancréatique et elle se résorbe au niveau de l'intestin.

Ils ont montré que la ligature du canal de Wirsung amène une diminution de l'amylase dans le sang et l'urine, et que la ligature d'une anse intestinale à grande distance de l'ampoule de Vater détermine au contraire une augmentation de l'amylase sanguine.

Il est possible que la trypsine soit résorbée en partie comme l'amylase, mais en raison de l'action empêchante du sérum, on ne peut la déceler.

Un certain nombre d'auteurs : Glaessner, Zunz (213),

Cobliner (1) ont observé une augmentation de l'antiferment pendant la période digestive. Nous n'avons pas constaté le fait, qui serait en contradiction avec l'hypothèse de la résorption de la trypsine. Elle n'augmente pas immédiatement le pouvoir antitryptique lorsqu'on l'injecte à l'animal, et neutraliserait plutôt par sa présence l'antiferment.

Il importe de constater si l'augmentation de la sécrétion pancréatique est suivie parallèlement d'augmentation du pouvoir antitryptique. Ambard (9) l'avait pensé, et il attribuait à l'hypersecrétion pancréatique liée à l'apepsie, l'accroissement de l'antiferment des cancéreux.

Mais l'hypersecrétion pancréatique des cancers gastriques est discutée, et Schlecht et Wiens (230) qui ont étudié comparativement par la méthode d'Ambard la quantité de suc pancréatique sécrété, n'ont constaté aucune corrélation entre les deux phénomènes. Poggenpohl a également observé dans un cas un indice antitryptique augmenté, alors que la quantité du suc pancréatique, recherchée par Ambard lui-même, était normale.

Si l'augmentation digestive, dont nous parlions plus haut, existe à l'état normal, elle doit être bien peu intense, car certains de nos sérums ont été recueillis à jeun, d'autres pendant la digestion et les résultats ne nous ont pas paru varier.

Il nous faut cependant citer le résultat fourni par le

(1) Après un repas copieux, le pouvoir antitryptique du sérum augmente et atteint son maximum de la 5^e à la 8^e heure, pour baisser ensuite.

sérum d'un chien auquel nous avons pratiqué une fistule pancréatique. L'injection intraveineuse de sécrétine avait déterminé une turgescence considérable de la glande. 2 h. 1/2 à 3 h. après l'injection, le sang recueilli dans la carotide donnait un pouvoir antitryptique de 0,006 (1).

Il ne nous a pas semblé que les troubles digestifs, la diarrhée ou la constipation, les régimes, le régime lacté en particulier, influencent la réaction.

En dehors des expériences dont nous avons parlé, nous n'avons jamais pu constater chez l'homme, une relation quelconque entre l'accroissement de l'antiferment et une hypersécrétion pancréatique.

Si la trypsine pancréatique jouait le principal rôle dans la production du pouvoir antitryptique, sa suppression devrait entraîner un abaissement de celui-ci. C'est en effet ce que rapporte Cobliner. Des chiens ayant subi une extirpation presque totale du pancréas et dont la survie fut presque de trois mois, avaient un pouvoir antitryptique très diminué.

Cobliner en conclut que la résorption de trypsine dans la circulation détermine la production d'une partie au moins de l'antitrypsine ; il admet du reste l'intervention d'autres ferments protéolytiques, le sérum des chiens dépancréatisés restant toujours un peu antitryptique.

Deux chiens, dont nous avons pu examiner le sérum,

(1) Sérum normal de chien : 0,039.

avaient subi des pancréatectomies très étendues.

— N° 1. Chienne de 10 kgr. opérée le 1^{er} février 1910. La queue et le corps du pancréas sont enlevés, la portion attenante au duodénum est respectée.

Poids de pancréas enlevé 11 gr 72.

L'animal se remet bien et a pu donner des petits le 15 août. Quelques jours après l'opération il a eu une faible glycosurie qui ne s'est pas reproduite depuis, même pendant sa grossesse.

Deux mois après l'opération, assez maigre, mais bien portante. P : 0,009. Chiffre tout à fait normal.

L'animal a été réopéré en février 1911 par le Dr Le Braz, qui a pratiqué l'extirpation totale du reste du pancréas.

Examen cinq jours après. P : 0,01.

Le chien succombe le 27 août. P : 0,003 (le jour de la mort).

L'autopsie ne montre pas de traces du pancréas.

— Chien 2 (dont le sérum nous a été donné par MM. Thiroloix et Jacob).

Opéré il y a deux mois.

Pancréatectomie, extirpation du corps et de la queue du pancréas, on a laissé la partie attenante au duodénum.

Portion enlevée : une quinzaine de grammes environ. Il reste à peu près le volume d'une noisette.

Pas de glycosurie permanente, mais glycosurie alimentaire.

Il y a un mois, fibres musculaires en grande quantité dans les selles.

Actuellement, bien portante, pas de troubles digestifs, la seule modification qu'il présente consiste dans un certain degré d'hyperglycémie.

Sérum opalescent, P : 0,01. chiffre normal.

Ces animaux avaient un pouvoir antitryptique normal

bien que la quantité de trypsine pancréatique dût être très diminuée.

On sait d'autre part, que chez les animaux inanitiés, les ferments digestifs ne sont plus sécrétés qu'en quantité minime et qu'ils finissent par disparaître (1). Nos expériences sur les animaux que nous faisons jeûner, lapins ou cobayes, ne nous ont pas fait constater de diminution du pouvoir antitryptique.

Nous ne pensons donc pas, que la résorption de la trypsine joue un rôle très important dans les variations du pouvoir antitryptique, puisque l'extirpation complète du pancréas n'a pas diminué l'antiferment.

2. — FERMENTS PROTÉOLYTIQUES DES TISSUS ET DES ORGANES.

On a pu isoler des ferments protéolytiques de presque tous les tissus de l'organisme, aussi de nombreux auteurs ont-ils pensé que ces ferments pouvaient servir d'antigène, et que la réaction antiprotéolytique était la conséquence de leur mise en liberté, qu'elle était le témoin de la destruction des albuminoïdes de l'organisme.

Nous exposerons tout d'abord sommairement l'état de la question des ferments endocellulaires, dont l'existence sert de base à cette hypothèse, faisant de nombreux emprunts au point de vue des recherches chimiques à la revue générale de Launoy (142) et à l'ouvrage de Javillier (119).

La première notion de ferments contenus dans les tissus est de date récente et paraît due à Cloetta (2). Dans

(1) GLEY. *Tr. élém. de physiol.* 1910 p. 159.

(2) CLOETTA. *Ann. de chimie et de physique*, t. XLVI. 3^e série, p. 369. 1856.

une note présentée par Würtz à la Société de chimie et physique de Paris, il a montré l'autodigestion dans l'eau froide de poumons frais de bœuf, dont il a extrait des amino-acides.

Parmi les très nombreux auteurs qui ont approfondi cette question, nous pouvons citer les noms de Schützenberger, de Salkowski, Kossel, Béchamp, Pribram, Ekukina, Moroshima, Salomon, Schmiedeberg, Biondi, Schwiening, Jacoby, Launoy, Abderhaldén et ses collaborateurs.

Schützenberger (1) a observé le premier, la transformation intracellulaire de substances protéiques en corps plus simples, leucine et tyrosine.

Ses observations ont été faites sur la levure de bière maintenue dans l'eau à 35°, 40° c.

Salkowski (2) montra l'importance d'ajouter un antiseptique, qui ne s'opposât pas à l'action des ferments solubles, tout en empêchant le développement des microbes, grave objection faite aux travaux antérieurs. Il employait l'eau chloroformée. Salkowsky retrouve les diastases dans les macérations d'organes, il croit à la grande diffusion de ces ferments endocellulaires (3).

Ces travaux furent confirmés par Schwiening (4) et Biondi (5).

(1) SCHÜTZENBERGER. *Recherches sur la levure de bière*. Bull. Soc. chim. XXI. 204, 1874.

(2) SALKOWSKI. *Zuckerbildung und ander Fermentation in der Heffe*. Z. ph. ch. XIII 506, 1893.

(3) SALKOWSKI. *Über autodigestion der organe*. Z. kl. med. suppl. XVII. 77, 1890.

(4) SCHWIENING. *Ueber fermentative Prozesse in den organen*. Virch. arch. CXXXVI. 444, 1895.

(5) BIONDI. *Beiträge zur Lehre der fermentativen Prozesse in den organen*. Virch. arch. CXLIIV. 373, 1886.

Schwieining, en particulier, mit en évidence le ferment protéolytique dans le liquide filtré provenant d'organes macérés.

Jacoby (1), a montré l'importance de l'autodigestion en biologie générale. Il a le premier, tenté d'isoler le ferment soluble. Dans une macération de foie de chien, il obtint par le sulfate d'ammoniaque un précipité actif sur les albuminoïdes du foie.

Il a prouvé, par des autolyses aseptiques, la possibilité de production de ferments protéolytiques *in vitro*, sans agents chimiques surajoutés (chloroforme, toluol). Il a essayé de démontrer que l'autolyse se produit *in vivo*, considérant ce phénomène comme une fonction physiologique permanente.

Il a pratiqué dans ce but, des expériences d'interruption de la circulation dans le foie, par ligature simultanée de l'artère hépatique et de la veine porte.

Il peut mettre ensuite en évidence dans le foie, de la leucine et de la tyrosine, preuve, lui semble-t-il, qu'il y a eu mise en action de ferments protéolytiques.

Launoy, qui a fait d'importants travaux sur la question, constate qu'un grand nombre des résultats rapportés par les auteurs manquent de contrôle bactériologique et sont, par suite, entachés de suspicion.

Cependant, certains ont été faits avec une asepsie suffisante, pour que l'on puisse affirmer la réalité des enzymes cellulaires.

(1) JACOB. *Ueber die fermentative Eiweisspaltung und Ammoniakbildung in der Leber*. Z. ph. Ch. XXX. 1.9, 1930.

On a décrit des ferments protéolytiques dans la plupart des tissus et organes :

- Thymus (Kutscher) (1).
- Foie (Hedin et Rowland (2), Levene et Stookey (3), Bergell et Lewin (4).
- Pancréas (Levene (5) Kutscher et Lohmann (6).
- Rein (Hedin et Rowland (7), Dakin (8).
- Utérus puerpéral (Ferroni (8).

Nous mettons à part les travaux sur la rate (Hedin et Rowland (10), Hedin (11), Leathes (12), Cathcart (13), la moëlle osseuse (Opie (14).

(1) KUTSCHER. *Das proteolytische Enzym des Thymus*. Z. ph. ch. XXXIV, 114. 1901.

(2) HEDIN et ROWLAND. *Untersuchungen über das Vorkommen von proteolytischen Enzymen in Thierkörper*. J. ph. ch. XXXII, 531. 1901.

(3) LEVENE et STOOKEY. *On the combined action of proteolytic enzymes*. Amer. Journ. of physiol. T. XII, 1. 1904.

(4) BERGELL et LEWIN. *Ueber den Abbau der Eiweisskörper in organis-* mus Z. f. exp. path. III 426. 1906.

(5) LEVENE. *Die Endprodukte der Selbstverdauung tierischer organe*. Z. ph. ch. XLI. 393. 1904.

(6) KUTSCHER et LOHMANN. *Die endprodukte der pankreasverdauung*. Z. ph. ch. XLIV. 381. 1905.

(7) HEDIN. et ROWLAND. Z. ph. ch. XXXII, 531. 1901.

(8) DAKIN. *The products of the proteolytic action of an enzyme contained in the cells of the kidney*. J. of physiol. XXX. 84. 1903.

(9) FERRONI. *Sull autolisi dell utero puerperale*.

(10) HEDIN et ROWLAND. *Ueber ein proteolytic enzym in der milz*. Z. ph. ch. XXXII, 341. 1901.

(11) HEDIN. *Investigations on the proteolytic enzymes of the spleen of the ox*. J. of physiol. XXX. 153. 1903.

(12) LEATHES. *On the products of the proteolytic action of an enzyme contained in the cells of the spleen*. J. of physiol. XXVIII. 1902.

(13) CATHCART. *Proteolytic products of the spleen enzymes acting in an alkaline medium*. J. of physiol. XXXII. 299. 1903.

(14) OPIE. *Journ. of exp. medic*. VI. 758. 1905.

les leucocytes (Müller et Jochmann (168-169), Eppenstein (73), Pfeiffer (183), Erben (77), Opie (173-175), Opie et Barker (177) — le Placenta (Bergell et Lippmann (23), Savaré (196), — les tumeurs cancéreuses (Pétry, Blumenthal), voulant étudier à part ces ferments protéolytiques qui ont été particulièrement mis en cause.

Ce sont ces ferments protéolytiques qui serviraient d'antigène par leur mise en liberté dans l'organisme lors des destructions cellulaires.

Brieger et Trebing (43), avaient en effet cru constater, que l'augmentation de l'antiferment s'observait dans des affections très diverses, mais qui présentaient toutes le caractère commun de s'accompagner de dénutrition, de cachexie. Ils en firent donc une *réaction de cachexie*. Ces résultats furent confirmés par Wiens, Herzfeld, Biermer.

Herzfeld (112) trouve une réaction positive chez un cachectique atteint de paralysie de Brown-Séguard. Biermer constatait l'augmentation de l'antiferment dans la chlorose et les anémies et la voyait diminuer avec l'amélioration de l'état général.

Braunstein, qui a surtout étudié le sang des cancéreux, Eisner (74), Jacob, Lust, Marie et Roche adoptent la même opinion. Pour tous ces auteurs, les variations du pouvoir antitryptique suivent celles de la protéolyse qui se produit dans l'intimité des tissus et peuvent servir, en quelque sorte, à en mesurer l'intensité.

Un certain nombre de recherches expérimentales paraissent encore appuyer l'hypothèse de Brieger et Trebing.

Fürst (96), observe que l'augmentation du pouvoir anti-

tryptique est parallèle à la déperdition du poids chez les animaux inanitiés. Les cobayes, mis à jeûner, et recevant seulement de l'eau comme boisson, étaient sacrifiés successivement, en commençant par ceux qui avaient le plus diminué de poids.

Il obtenait une augmentation régulière du pouvoir antitryptique, qui doublait le 5^e jour et était triple le 8^e.

Braunstein a recherché expérimentalement l'influence de l'intoxication par la phloridzine et le phosphore, pour mettre en évidence le rôle de la destruction des albumines, dans la production de la réaction antitryptique.

Il pratiquait des injections sous-cutanées de 0 gr. 5 de phloridzine, à des cobayes et à des lapins, qui n'avaient reçu que la moitié de leur ration alimentaire normale. Il déterminait la quantité d'antitrypsine avant l'injection et deux ou trois jours après. La quantité d'antitrypsine doublait.

Chez deux lapins auxquels il injecta de 0 gr. 004 à 0 g. 002 d'huile d'olives phosphorée, l'antitrypsine était doublée le 3^e jour après l'injection.

Kurt Meyer, (163) qui n'a pu obtenir ce résultat avec le phosphore, a cependant noté une augmentation du pouvoir antitryptique, à la suite des injections d'extrait thyroïdien.

Il a constaté que l'élimination de l'azote était parallèle à l'augmentation de l'antiferment, et en déduit que les deux phénomènes sont dus à la même cause, augmentation de la destruction cellulaire, et par suite, suractivi-

té des ferments protéolytiques.

Braunstein et Kepinow (38), injectant une purée de foie ou de tissu cancéreux dans le péritoine d'animaux, ont provoqué une augmentation de l'antitrypsine du sérum.

Ils pensent que ces organes s'autolysent dans le péritoine et mettent en liberté des ferments protéolytiques. L'injection d'organes bouillis leur aurait donné, au contraire, des résultats négatifs.

Une preuve indirecte en faveur des rapports du sérum et des ferments d'autolyse, peut être encore tirée de l'action du sérum sur ces ferments.

Suivant Baer (14) et Loeb, le sérum peut ralentir ou même à plus forte dose arrêter l'autolyse du foie.

Baer a montré que cette action n'est pas due à l'alcalinité du sérum, comme le prétend Wiener (1), en faisant varier la réaction, par addition d'acide ou d'alcali.

Le sérum chauffé favoriserait au contraire l'autolyse.

Baer ne trouve aucun rapport entre les quantités d'albumine ou de globuline contenues dans les différents sérums naturels, et leur action sur l'autolyse.

Le ferment ne serait pas détruit par le sérum, il reste dans l'organe et le digère lorsque l'on enlève le sérum.

Launoy (141) a constaté que le sérum n'empêche pas absolument l'autolyse des organes, mais l'inhibe d'une façon remarquable.

Dans ces expériences d'autolyse aseptique du foie dans le sérum sanguin, après séjour de 24 heures à 38° dans le sérum du même animal, il est impossible de

1) WIENER. Zentralblatt f. Physiol. t. XIX, n° 11. 1901.

constater, aussi bien dans la topographie des éléments cellulaires que dans la structure fine de la cellule, aucune modification caractéristique de la nécrose aseptique.

Après 30 heures, quelques modifications apparaissent. A partir de 60 heures, la cellule dégénère. Après 65 heures, il existe des altérations nécrotiques caractéristiques.

L'action inhibitrice du sérum est détruite à 75°, et ne semble pas due à un des constituants albuminoïdes de ce liquide.

Launoy (142), pense cependant, que l'anticorps est douteux et que jusqu'à présent il est impossible de conclure à son existence.

Il aurait constaté néanmoins, qu'après certaines maladies du tube digestif, l'autolyse in vitro des organes est peu active, ce qui paraîtrait être la règle pour tous les états pathologiques s'accompagnant de cachexie.

De cet ensemble de faits, faut-il conclure avec Brieger et Trebing et les auteurs qui les ont suivis dans cette voie, que l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum révèle la destruction cellulaire, est une « réaction de cachexie » ?

Nous allons voir que les arguments contraires ne sont ni moins nombreux ni moins bons et qu'ils s'appuient également sur l'observation clinique et sur l'expérimentation sur l'animal.

Et tout d'abord, il est permis de se demander si ces ferments tryptiques des organes, dont parlent un peu vaguement les auteurs allemands, sont bien comparables à la trypsine.

Neumeister, avait émis l'hypothèse que ces ferments protéolytiques des tissus, étaient la conséquence d'une résorption des diastases du pancréas.

Biondi, (1) conclut au contraire, à la distinction absolue entre l'autodigestion et la digestion par la trypsine.

Dans l'autodigestion du foie, il ne se produirait pas d'albumoses, de peptones et de tryptophane, corps trouvés au contraire abondamment dans la digestion tryptique.

Launoy répond qu'on trouve des albumoses dans l'autodigestion des poumons (Jacoby), dans celle du foie (Drzewezki 1906), du tryptophane dans l'autolyse du foie (Jacoby), dans celle de la rate en milieu acide (Leathes), en admettant l'asepsie comme démontrée. D'après Arthus et Huber (2), la trypsine serait spéciale au pancréas. « la trypsine, disaient-ils, ne se trouve que dans le pancréas et le suc pancréatique, aucun autre tissu, aucun autre liquide de l'organisme, ne contient ce ferment. La trypsine, extrêmement différente à cet égard des autres ferments digestifs, est uniquement contenue dans la glande dans laquelle elle prend naissance, le pancréas, et dans le suc retiré de cette glande. »

Les expériences de Matthews avec contrôle bactériologique (aérobie et anaérobie) sont contraires aux vues de Neumeister. Dans l'autolyse du foie d'animaux dépancréatisés depuis plusieurs jours, on constate une diminution rapide de l'azote. On ne peut invoquer dans ce cas la trypsine résorbée.

Si ces ferments ont une existence distincte en dehors

(1) BIONDI. *Virehow's Archiv*, t. CXLIV. p. 373. 1896.

(2) ARTHUS ET HUBER. *Arch. phys.* 1894.

de la sécrétion par le pancréas, sont-ils analogues à la trypsine pancréatique ?

Les recherches des physiologistes et des biochimistes montrent justement une profonde différence entre ces ferments et les diastases à type de trypsine.

Un des caractères principaux de ces diastases est de présenter leur maximum d'activité en milieu alcalin.

Les protéases des organes sont le plus souvent actives dans un milieu légèrement acide. L'acidité lactique paraît la plus favorable (1). Celles qu'on a montré mieux agir en milieu alcalin : la liénoaprotéase de la rate (Hedin), la leucoprotéase des leucocytes polynucléaires (Opie), sont justement celles qui proviennent des leucocytes ou des organes hématopoiétiques, dont les ferments, nous le verrons plus loin, paraissent très analogues, sinon identiques à la trypsine pancréatique.

L'acidité du milieu est assez nécessaire à la manifestation de l'endoprotéase, pour que dans certains tissus pauvres en glycogène, substance dont on fait dériver l'acide lactique des organes en autolyse, la désintégration cellulaire soit extrêmement ralentie.

Telle est la conclusion des études chimiques de Lafayette-Mendel et Leawenworth sur l'autolyse du foie.

La méthode histologique a conduit Launoy à une conclusion identique dans l'autolyse aseptique, in toto, de l'embryon du cobaye.

L'alcalinité du milieu, même faible, suffit à ralentir longuement l'auto digestion des organes (Schwieining,

(1) LAUNOY. *Bull. Inst. Pasteur*, 15 avril 1908.

JAVILLIER. *Ferments protéolytiques* 1909.

Hildebrandt, Hedin et Rowland, Baer et Loeb, Drzewezki, Launoy) caractère qui éloigne de ces ferments la trypsine

D'une manière générale, l'activité peptolytique des sucs d'organes est plus étendue que celle des sécrétions digestives, ils poussent très loin la décomposition des substances protéiques.

Les travaux d'Abderhalden (1) et de ses nombreux collaborateurs (Tervuchi, Hunter, Rona, Deetjen, Manwaring, Oppler, Mac Lester, Lussana), ont montré, à l'aide de la méthode d'Abderhalden d'hydrolyse des polypeptides par les ferments, une différence marquée entre la trypsine pancréatique et les protéases cellulaires.

Le suc pancréatique de fistule permanente n'hydrolyse pas un certain nombre de polypeptides que les ferments protéolytiques cellulaires dédoublent rapidement.

Ainsi le glycyl-glycine pour le suc de foie de bœuf et de chien, le suc de rein de chien et de lapin, le muscle de bœuf, de chien et de lapin.

Au contraire, le sérum d'homme, de cheval, de bœuf ne dédoublent pas le glycyl-tyrosine, qu'hydrolyse le suc pancréatique (2).

Un autre caractère distinctif est donné par Richet (191) et par Launoy :

Ces ferments endocellulaires nucléoprotéolytiques n'agissent pas sur les organes cuits, un fragment de foie chauffé à 100°, puis plongé dans un tube à essai, dans lequel s'autolyse du foie cru, restera inaltéré.

(1) ABDERHALDEN et ses collaborateurs. *Zeitsch. ph. ch.* XLVII, 466. XLIX, 1. — XLVIII, 537. — XLIX, 31, 1906. — LI, 334. — LIII, 280, 1907. — LV, 377, 1908. — LIII, 191, 1907. — LV, 571, 1908. — LV 39J 1908.

(2) D'après JAVILLIER. *Ferments protéolytiques.*

Nous savons que la trypsine, qui reste sans action sur les albumines crues, digère au contraire énergiquement les albumines cuites.

Il y a donc une différence très notable entre les protéases cellulaires et la trypsine pancréatique, certaines protéases mises à part et dont nous parlerons ultérieurement.

Les arguments d'ordre clinique et expérimental, plus importants encore, plaident dans le même sens.

Il ne semble y avoir, d'après les constatations de nombreux auteurs, aucun rapport entre la dénutrition et la réaction antitryptique.

Von Bergmann et Meyer (29), ont trouvé une réaction normale dans deux cas de leucémie et plusieurs affections mentales s'accompagnant de cachexie. Le pouvoir antitryptique était d'autre part augmenté chez certains sujets bien nourris.

Weil, Poggenpohl, ont fait les mêmes constatations. Poggenpohl pense même que l'état de cachexie diminue la production de l'antitrypsine.

Winogradow trouve plus souvent la réaction chez les cancéreux non cachectiques.

Hort ne note la cachexie que dans 30 % des cas, sur 94 cancers à réaction positive.

Weinberg et Mello remarquent que la plupart de leurs observations de cancers avec augmentation du pouvoir antitryptique, se rapportent à des sujets non cachectiques. Nous pouvons ajouter aux arguments des adversaires de la théorie de l'antiferment — réaction de cachexie, les observations de Lust (151), quoique celui-ci soit un par-

tisan de cette théorie. Mais dans la cachexie du nourrisson, il ne trouve aucune modification du pouvoir antitryptique ; ce n'est que dans les cas assez complexes où il y avait de la fièvre, de l'albumine (peut-être une bronchopneumonie, car la mort est survenue dans la plupart des cas), qu'il y avait augmentation de l'antiferment.

Les examens de Finzi (92) chez l'animal confirment les observations précédentes.

Le sérum de chevaux atteints de misère physiologique, âgés de 15 à 25 ans, n'a pas montré d'augmentation du pouvoir antitryptique, mais au contraire, une diminution dans un nombre assez considérable de cas (52 fois sur 104).

Au point de vue expérimental, nous trouvons également un certain nombre de résultats contraires à la théorie de la cachexie.

Les expériences de Braunstein étaient déjà en contradiction avec les observations antérieures de Lœper et Esmonet (146), qui ont constaté qu'après intoxication phosphorée le sérum des lapins et des cobayes injectés, était doué d'un pouvoir empêchant deux ou trois fois moindre que le sérum des animaux témoins. Ultérieurement, Kurt Meyer (163), partisan cependant de la théorie de la désintégration cellulaire, a essayé sans résultat de modifier le chiffre de l'antitrypsine, en augmentant la destruction de l'albumine, par des injections de pilocarpine, de phosphore, de phloridzine, de cyanure de potassium.

Enfin un travail récent, celui de Cobliner (53), aboutit également à un résultat négatif. Des chiens dépancréatisés et traités par des injections sous-cutanées de phosphore, certains recevant en même temps de la phloridzine

ont toujours gardé le même pouvoir antitryptique du sérum.

En provoquant de la nécrose aseptique du rein par injection de fluorure de sodium dans l'uretère, Meyer n'a pas modifié le pouvoir antitryptique du sérum. Il a montré également qu'il ne faut pas rapporter l'activité antitryptique à l'action inhibitrice du sérum sur l'autolyse.

A l'expérience de Fürst sur le jeûne, s'oppose celle d'Herzfeld, qui n'a pas observé l'augmentation du pouvoir antitryptique du chien après le jeûne.

Citons également les recherches de Furth et Schwartz (98), qui ont recherché l'effet des injections intrapéritonéales de trypsine, sur l'excrétion de l'azote et la destruction des protéiques. Ils injectaient au chien de la trypsine de Grubler et du pancréas broyé aseptiquement. L'azote éliminé par les fèces et les urines était déterminé.

Pendant sept à quinze jours l'équilibre azoté était troublé, produisant successivement des variations en plus ou en moins de l'azote excrété.

Mais le bilan total de l'azote n'était pas modifié, il ne se produisait pas de destruction des albuminoïdes des tissus.

L'augmentation du pouvoir antitryptique observée dans ces cas n'est donc pas en rapport avec la désintégration des protéiques.

Nous n'avons pas observé de rapport entre le pouvoir antifermentatif du sérum et l'état de dénutrition des malades

Nous en avons cité un certain nombre d'exemples au chapitre des troubles de nutrition. Nous avons rapporté en même temps les expériences que nous avons faites, en vue de rechercher si le jeûne augmentait le pouvoir antitryptique. Ces expériences sont restées négatives.

L'intoxication par le phosphore, le sublimé, la cantharidine n'a pas modifié l'antiferment dans nos expériences.

Avec Bergmann et Meyer, Landois, Poggenpohl, Finzi, Cobliner, nous rejetons donc l'hypothèse de Brieger et Trebing.

Les ferments protéolytiques des organes et des tissus, en dehors de quelques cas particuliers (ferments du pancréas, des globules blancs), ne constituent pas des antigènes pour les anticorps antitryptiques.

3. — FERMENTS PROTÉOLYTIQUES DU PLACENTA.

Bergell et Lippmann (23), Savaré (196), ont décrit des ferments protéolytiques dans le placenta.

D'après Gräfenberg (104), si l'on broie très finement des villosités placentaires débarrassées du sang et qu'on en place des fragments sur plaques de sérum de Loeffler il se produit une digestion du sérum. Seules les villosités placentaires des trois premiers mois de la grossesse pourraient digérer l'albumine. Dès le quatrième mois, l'activité protéolytique du placenta tendrait à disparaître ; elle n'existerait plus au cinquième mois.

Ce ferment présentant son maximum d'activité en milieu alcalin, appartiendrait à la classe des ferments tryptiques.

Gräfenberg insiste sur le rôle de ce ferment dans la fixation de l'œuf.

L'activité de la trypsine placentaire serait maximale au début de l'ovogénèse et diminuerait ensuite.

Sa totale disparition coïnciderait avec la fixation complète de l'œuf, au quatrième mois de la vie intra-utérine.

Les rapports intimes qui existent entre la circulation de la mère et de celle de l'enfant, permettraient le passage de la trypsine placentaire dans le sang maternel, d'où formation d'anticorps.

Suivant Gräfenberg, dans l'utérus même, les cellules déciduales et la fibrine de la bande de Nitabusch auraient déjà la propriété d'affaiblir la protéolyse placentaire au moment où celle-ci serait le plus active. Cette teneur en antitrypsine des cellules déciduales disparaîtrait avec la trypsine placentaire.

La réaction de défense de l'utérus serait secondée par un enrichissement du sang maternel en antitrypsine.

Gräfenberg rapporte en effet, que le pouvoir antitryptique est notablement augmenté dans la grossesse et dès le début de celle-ci, jusqu'à la fin et même après l'accouchement.

L'auteur remarque lui-même, que le ferment n'a pu être mis en évidence que jusqu'au quatrième mois de la vie intra-utérine. Il suppose pour expliquer la persistance de l'augmentation d'antitrypsine soit qu'il reste encore de petites quantités de trypsine que l'on ne peut plus déceler, soit que l'on doive mettre en cause l'action du ferment tryptique du colostrum, qui se forme à partir

du sixième mois de la grossesse, d'après Jochmann et Müller

L'antitrypsine formée pendant la grossesse serait identique à celle que produisent les injections de trypsine.

Les observations de Græfenberg sont en contradiction avec celles de Becker, qui n'a pas trouvé de modifications du pouvoir antitryptique pendant la grossesse, mais seulement au moment de l'accouchement et dans les premières heures qui suivent la délivrance.

Le ferment protéolytique du placenta est contesté par Charrin et Goupil (50), qui n'ont trouvé de ferment protéolytique que lorsque le sang n'avait pas été complètement chassé.

Nous n'avons examiné qu'un petit nombre de cas se rapportant à des femmes enceintes ou récemment accouchées, aux diverses périodes de la gestation, mais le pouvoir antitryptique était normal.

De nouvelles recherches nous paraissent nécessaires avant que l'on puisse admettre le rôle antigène des ferments du placenta.

4. — FERMENTS PROTÉOLYTIQUES DU TISSU CANCÉREUX

Pétry (182), a mis en évidence, par autolyse du tissu cancéreux, des ferments protéolytiques qui y seraient contenus en plus grande quantité que dans les tissus normaux. Un cancer du sein soumis à l'autolyse pendant un mois contenait 50 % de nucléo-protéides par rapport à la totalité des albumines. Dans la portion du sein restée

indemne, il n'y avait au contraire que 30 % de nucléoprotéïdes. Les sarcomes donneraient très peu de nucléoprotéïdes.

A la suite de Pétry, Blumenthal (34), Wolff et Neuberger, étudiaient les ferments protéolytiques du tissu cancéreux et firent des constatations analogues.

Ils montrèrent que l'autolyse du foie ou du poumon était augmentée par l'adjonction de tissu cancéreux. De nouvelles expériences de Blumenthal, Jacoby, Neuberger, puis de Yoshimoto (212), confirmèrent l'influence favorisante du tissu cancéreux sur l'autolyse.

D'après les recherches d'Emerson, d'Abderhalden, Kœlker et Medigreceanu le suc de presse provenant de cancers dédouble plus rapidement différents polypeptides que le suc de presse d'organes normaux. Yoshimoto a observé que les tissus sains dans le voisinage du cancer présentaient également une augmentation des ferments protéolytiques.

Abderhalden et Medigreceanu, notent également une augmentation du pouvoir dédoublant vis-à-vis des polypeptides par le sérum du rat et de chien sarcomateux.

Expérimentalement, Braunstein et Kepinow ont déterminé une augmentation du pouvoir antitryptique du sérum d'animaux qui recevaient des injections intrapéritonéales de tissus cancéreux.

Remarquons qu'ils ont obtenu les mêmes résultats avec du tissu normal, leur expérience n'aurait donc de valeur qu'au point de vue du rôle des ferments autolytiques en général.

Certaines recherches viennent d'ailleurs jeter un doute au sujet du rôle de ces ferments protéolytiques

du tissu cancéreux et de leur identité avec la trypsine.

Hess et Sax n'ont pas obtenu d'augmentation de l'autolyse, mais plutôt un empêchement de celle-ci, en ajoutant du tissu cancéreux à divers organes : rein, foie, cœur, muscles.

Kepinow rapporte un résultat analogue dans trois cas de cancer, et il pense, que là où l'hydrolyse des tissus s'observe, il y avait migration secondaire des leucocytes dans la tumeur. Telle est également l'opinion de Müller.

Weinberg (219) dans sa récente communication à la conférence internationale pour l'étude du cancer, admet une opinion éclectique. Il pense qu'il faut faire jouer un rôle aux leucocytes, à la destruction des cellules cancéreuses, à la destruction des cellules de l'organe affecté par le processus néoplasique.

Les recherches de Buxton (45) ont porté sur diverses variétés de tumeurs (carcinomes, épithéliomes, sarcomes), recueillies stérilement, débarrassées du sang et des tissus environnants, broyées et mélangées à leur poids de glycérine. La moitié était bouillie et servait de témoin. Il faisait agir ces extraits sur la gélose (plaques de Beijerinck et Eijckman, plaques de Petri dans lesquelles on incorpore le corps à essayer), le lait, la gélatine.

Les résultats étaient variables. Certains extraits cancéreux n'attaquaient ni l'albumine d'œuf, ni la fibrine, ni le sérum coagulé, ni le lait. Certains coagulaient le lait, d'autres l'éclaircissaient sans le coaguler. L'action sur la gélatine ne serait pas constante.

Buxton émet l'hypothèse que l'enzyme protéolytique

des tumeurs serait voisin de l'érepsine de Cohnheim, donc bien différent de la trypsine.

J. Thomas, dans un travail récent (210), rapporte que le tissu cancéreux (cancer du sein), paraît dépourvu de toute activité protéolytique.

Les ferments protéolytiques du cancer nous paraissent donc discutables et cependant, cliniquement, on observe avec une grande fréquence la réaction chez les cancéreux. Nous nous sommes demandés, étant donné la fréquence de l'infection des néoplasmes, si cette cause ne devait pas être invoquée et si les leucocytes détruits ne formaient pas l'antigène.

Dans la plupart des cas, en effet, les tumeurs sont ulcérées, et ce sont celles-là qui donnent l'augmentation la plus considérable de l'antiferment.

Cependant, certains cancers à pouvoir antitryptique élevé ne présentent pas d'ulcération.

Les recherches cliniques laissent donc la question en suspens. Elle pourrait se résoudre expérimentalement si l'injection d'extraits de cancer déterminaient cette augmentation de l'antiferment, qui suit, nous l'avons vu, les injections de trypsine ou de ferment leucocytaire.

Nous avons recherché le pouvoir protéolytique d'un extrait de sarcome. Les fragments recueillis à l'autopsie d'un sarcome du rein (dont le sérum avait un pouvoir antitryptique augmenté, 0,003) avaient été desséchés rapidement sous la cloche à vide. Ils étaient dans les conditions requises pour fournir des ferments d'autolyse. Cependant, cet extrait dilué dans l'eau salée n'a pas mo-

diffé le lait, malgré son emploi en quantités assez considérables.

Extrait de sarcome du rein dilué 1/100 environ, émulsion trouble. Dans 3 cc. de lait. 1 cc. — 0 en 24 heures.

0,5 — 0

0,1 — 0

D'autre part, injecté dans le péritoine d'un lapin, il ne nous a pas montré les modifications de l'antiferment observées après injection de trypsine pancréatique ou leucocytaire et d'entérokinase.

Injection intrapéritonéale d'une émulsion de 0,30 centigrammes environ de l'extrait de sarcome dans l'eau salée :

Avant l'expérience : 0,018. 3 h. après : 0,018. 24 heures après : 0,013 (alors que la trypsine, le ferment leucocytaire, l'entérokinase donnaient 0,008).

Madame Girard-Mangin a bien voulu nous autoriser à pratiquer l'examen du sérum de lapins qui avaient reçu en injections intraveineuses des liquides cancéreux (liquides d'ascite et de pleurésie cancéreuse). Le pouvoir antitryptique a été de 0,01 dans trois cas. L'un de ceux-ci avait reçu l'injection plusieurs mois auparavant.

La dernière injection chez les deux autres avait été faite deux jours auparavant. Ils auraient donc pu manifester une réaction antitryptique et cependant la quantité d'antiferment était sensiblement normale.

Les poisons cancéreux, sur l'importance desquels Madame Girard-Mangin a encore récemment insisté, manifestent peut-être une action leucolytique.

Nous émettons simplement cette hypothèse pour la

démonstration de laquelle de nouvelles expériences seraient nécessaires.

5 — GLANDE THYROÏDE

Kurt Meyer (163), a soutenu l'hypothèse qu'il existe des relations entre la glande thyroïde et le pouvoir antitryptique du sérum. Cet auteur a trouvé une augmentation constante de la réaction dans la maladie de Basedow.

Il a pu obtenir le même résultat par injection de substances thyroïdiennes au lapin. Cette antitrypsine produite par immunisation se comporterait comme une antitrypsine naturelle.

K. Meyer ne considère pas d'ailleurs cette origine de l'antigène comme exclusive, et tend à admettre un rôle des ferments protéolytiques endocellulaires.

Nous n'avons pas répété les expériences de K. Meyer, nous nous contenterons de signaler qu'un cas de maladie de Basedow nous a montré un pouvoir antitryptique normal.

6. — FERMENTS PROTÉOLYTIQUES DU SÉRUM, DE L'URINE ET DU LAIT.

SÉRUM.

Les expériences de Marbaix et Denys sur la digestion chloroformique leur avaient permis de diviser les sangs en deux catégories : Ceux qui étaient capables de se digérer eux-mêmes (chien, lapin), et ceux qui n'étaient pas modifiés (mouton).

Mesnil (160), remarque à ce propos que les sérums de

chien, de lapin contiennent beaucoup moins d'antifermements que le sérum du mouton. Ils peuvent digérer quoique avec peu d'intensité, la fibrine chauffée à 58°.

Mesnil se demande cependant, comment il est possible que ces sérums employés seuls, puissent manifester une action diastasique, alors que dans ses expériences, mélangés à l'actinodiasase ils se montraient antiprotéolytiques.

Il [a également observé, que certains sérums, surtout ceux qui étaient peu antidiastatiques manifestaient souvent une action empêchant à une certaine dose, assez faible, plutôt qu'à une dose plus forte.

Delezenne et Pozerski (70), ont repris ces expériences sur l'action protéolytique du sérum traité par le chloroforme.

Ces auteurs, concluent des faits observés, que le chloroforme annihile le pouvoir antiprotéolytique du sérum (1).

Un sérum de chien, recueilli aseptiquement et additionné du dixième de son volume de chloroforme, était placé 12 heures à l'étuve à 37°, soumis donc à l'autolyse.

Le sérum était ensuite décanté en boîtes de Pétri stériles et le chloroforme éliminé par aspiration continue jusqu'à dessiccation complète du sérum. Le sérum, débarrassé de chloroforme, est redissous dans son volume pri-

(1) JOURGENSEHN, dans un travail récent, n'a cependant pas observé cette action (Roussky Vrak: ch T. IX p. 377).

mitif d'eau distillée stérile. On filtre ensuite sur bougie Berkefeld.

La digestion de l'ovalbumine coagulée n'a pas été obtenue, mais le lait et la gélatine sont attaqués (1).

Si le contact du chloroforme avec les ferments digestifs est prolongé, ils peuvent également disparaître.

Cette action protéolytique disparaît par chauffage, une demi-heure à 60°, 65°.

Suivant les sérums, le temps de contact avec le chloroforme doit être plus ou moins prolongé.

Il faudrait plusieurs heures pour les sérums de cobaye, de lapin, d'homme, des semaines pour les sérums de bœuf, de cheval.

Une propriété analogue du sérum a été mise en évidence par Opie et Barker (177), qui faisant agir la leucoprotéase (ferment protéolytique des polynucléaires), sur le sérum traité par précipitations fractionnées par le sulfate d'ammonium, constataient que la digestion de ce sérum augmentait en présence des globulines ou des pseudo globulines et diminuait par action des albumines.

Ils en déduisaient que la globuline contient un ferment analogue à la leucoprotéase, agissant comme celle-ci en milieu neutre ou alcalin. Le sérum complet ayant une action antiprotéolytique supérieure à l'action protéolytique de la globuline, cette propriété est donc difficile à mettre en évidence.

Delezenne et Pozerski, ont également constaté l'action

(1) Gélatine à 10 % 2 cc. Sérum traité, de 0,3 à 1 cc. Lait, 20 cc. — Additionné de 5 cc de sérum chloroforme sont digérés en 12 heures.

kinasique du sérum sanguin traité par le chloroforme sur le suc pancréatique inactif.

La digestion de l'ovalbumine coagulée peut être obtenue.

Nous avons recherché l'action du chloroforme, nous plaçant il est vrai, dans des conditions très différentes. 3 cc. de sérum humain sont longuement agités avec 6 cc. de chloroforme de manière à obtenir un mélange intime qui est laissé ensuite à la température ordinaire pendant une heure. Au bout de ce temps, le liquide s'est séparé en deux couches, une supérieure qui est formée par le chloroforme, une inférieure constituée par le sérum qui a pris un aspect grumeleux.

Pouvoir antitryptique du sérum (non traité par le chloroforme) : 0,006.

Partie inférieure (sérum).

Avec trypsine 0,05 : 0 — 0,01 : coagule.

Sans trypsine, pas d'action (sérum : 0,5, 0,2, 0,1, 0,01, 0,005).

Partie supérieure (chloroforme).

Avec trypsine : Digestion comme s'il n'y avait aucun élément étranger (chloroforme : 0,6. 0,4. 0,2. 0,1. 0,02. 0,01. 0,002).

Sans trypsine : aucune modification (1 cc. 0,6. 0,4. 0,2. 0,1. 0,02. 0,01. 0,002).

Chloroforme (témoin) : Mêmes quantités que ci-dessus. Aucune modification du lait.

Dans cette expérience, le sérum, quoique modifié dans son aspect, paraît avoir conservé une certaine action antitryptique et le chloroforme n'a acquis aucune propriété nouvelle : digestive ou empêchante.

Il est cependant des cas dans lesquels on peut se demander si la trypsine ne se trouve pas dans le sérum, manifestant son action seulement dans certaines conditions.

Comme Mesnil et Mouton, nous avons constaté que la digestion était parfois plus marquée avec certaines quantités de sérum. Parfois le lait contenant de petites quantités de sérum, insuffisantes pour manifester une action antitryptique, était plus digéré que le lait témoin qui ne contenait que de la trypsine.

D'autre part, les injections de ferment tryptique à l'animal sont parfois suivies d'une diminution temporaire de l'antiferment, par une sorte de neutralisation de celui-ci, comparable à la baisse du pouvoir antitryptique que Bittorf avait déjà signalée au moment de la crise pneumonique.

Ce ne serait donc pas une valeur absolue que donne la recherche du pouvoir antitryptique, mais comme le fait remarquer Weil (216), uniquement un des termes du problème, l'autre restant inconnu et pouvant par ses variations modifier profondément le résultat.

Cependant, nous avons vu qu'il est difficile de mettre en évidence le pouvoir protéolytique du sérum ; il faut soumettre celui-ci à l'autolyse pendant un temps parfois très long, modifier en somme profondément le liquide sur lequel on agit, pour obtenir un résultat.

Celui-ci ne paraît pas très actif en outre eu égard à l'activité manifeste des leucocytes, aussi peut-être est-il négligeable dans la pratique.

Cependant, il n'en est peut-être pas toujours ainsi, et certains sérums dont la quantité d'antiferment paraît normale ou à peu près, contiennent peut-être une quantité d'antiferment augmentée, et d'autre part, plus de ferment que dans les conditions normales. Quoi que cette cause d'erreur nous semble devoir être bien rarement mise en cause, elle est néanmoins à signaler.

LAIT. — Babcock et Russell (1) ont recueilli du lait de vache aussi aseptiquement que possible. Ils l'ont additionné d'éther, de chloroforme ou de benzol, qui entravent l'action des bactéries mais non des enzymes. La caséine avait été dosée antérieurement. Ils ont constaté au bout de quelques jours sa transformation partielle en protéides solubles (albumine, albumoses, peptones). Le liquide n'a pas changé de réaction.

La transformation s'opère en milieu alcalin ou acide. Elle ne se produit pas si on a chauffé préalablement aux environs de 100°. Ils en déduisent la présence d'enzymes protéolytiques divers qui se rapprocheraient de la trypsine pancréatique et de la pepsine. Les auteurs eux-mêmes reconnaissent que l'addition des antiseptiques précités laisse subsister les spores des bactéries protéolytiques.

D'ailleurs les expériences de Salkowski (195) semblent infirmer absolument les résultats obtenus par les auteurs précédents. Avec une faible quantité de chloroforme (9 cc pour 3 litres), il a pu conserver du lait intact pen-

(1) Cités par MARFAN. Traité de l'allaitement. 2^e éd. 1902.

dant 13 ans. Le lait ne semble donc pas contenir de ferment protéolytique.

Jochmann et Ziegler (126), auraient cependant observé dans le colostrum la présence d'un ferment protéolytique.

URINES.— Suivant Bourquelot, Brodzki et Benfey, l'urine humaine normale contient un ferment protéolytique actif en milieu alcalin qui dédouble la caséine. Falk et Kolieb (80), considèrent comme douteuse la question de son identité avec la trypsine pancréatique. Il existe aussi d'autres ferments protéolytiques en petite quantité dans l'urine.

7. — FERMENTS PROTÉOLYTIQUES DES LEUCOCYTES

L'étude des ferments protéolytiques des leucocytes remonte aux travaux d'Achalme qui les a mis en évidence dans le pus.

Plus tard, Müller et Jochmann ont montré leur présence dans les leucocytes leucémiques. De nombreux travaux, parmi lesquels nous citerons ceux d'Erben, de Kolaczek, Stern et Eppenstein, Lockemann en Allemagne, Opie en Amérique, ont établi leur présence, non seulement dans le pus, mais dans les globules blancs du sang circulant et les organes leucopoiétiques.

Récemment, en France, Fiessinger et P. L. Marie (89) en ont fait une étude complète et insisté sur la valeur diagnostique de cette propriété sous le nom de Zymodiagnostic.

Ferment protéolytique des leucocytes du pus.

C'est dans le pus qu'on a tout d'abord trouvé ces ferments :

Hofmeister avait signalé la présence de peptones dans le pus et Von Jasksh établi les rapports de la peptonurie et des grandes suppurations.

Leber observa que le pus aseptique d'un hypopyon digérait la fibrine et liquéfiait la gélatine.

Achalme (3-4) montra en 1891 et 1893 que le pus de certaines suppurations à streptocoques contenait des ferments solubles susceptibles de digérer l'albumine et surtout de liquéfier la gélatine avec une grande facilité.

Il affirma l'origine leucocytaire et non microbienne de ces diastases.

Il reprit cette étude en 1899 (5). Il a examiné un certain nombre de liquides purulents provenant, soit d'épanchements dans les séreuses, soit de collections sous-cutanées, ganglionnaires ou sous-épidermiques.

L'action sur le lait, sur blanc d'œuf coagulé et teint par le rouge de Magdala, par la méthode de Gehrig, (fibrine teinte par la solution alcoolique de rouge de Magdala), mettait en évidence la présence dans ces liquides purulents de ferments protéolytiques.

Ces ferments ne provenaient pas des microbes, car ils n'étaient nullement en rapport avec les espèces microbiennes variées, causes des suppurations qu'il a étudiées.

D'ailleurs ils existaient également dans les abcès aseptiques, produits expérimentalement par l'essence de térébenthine.

Ils n'avaient pas leur source dans le sérum qui était de 4 à 20 fois moins actif que les leucocytes. Ils paraissaient provenir des leucocytes, leur quantité était en raison directe de celle des globules blancs.

Opie (175), trouve dans les globules blancs d'exsudats provoqués par injection intrapleurale d'aleurone deux ferments : l'un agissant en milieu alcalin comme la trypsine, l'autre en milieu acide.

Le ferment agissant en milieu acide, qui se rapprochait de la pepsine, était détruit par le chauffage entre 55° et 70°. La destruction partielle, de 55° à 65° était totale à 70°. Constatant qu'avec l'ancienneté de l'exsudat et l'augmentation de la proportion de mononucléaires, les propriétés digestives en milieu acide augmentaient, Opie en a déduit que ce ferment acide proviendrait des grands mononucléaires (macrophages), des ganglions lymphatiques, de la rate et également du foie et des reins.

Il la nomme lymphoprotéase.

Opie a pu isoler le ferment agissant en milieu alcalin, la leucoprotéase analogue à la trypsine, en traitant une suspension de leucocytes par l'alcool et l'éther.

La leucoprotéase, qui proviendrait des polynucléaires neutrophiles et de la moelle osseuse, ne se détruirait qu'à 100°.

Presque en même temps, Müller et Jochmann (168) en Allemagne, étudiaient également le ferment protéolytique du pus des abcès, des cholécystites et des péritonites supprimées.

Jochmann et Lockemann (124), ont extrait par autolyse du pus et précipitation par l'alcool-éther, une protéase leucocytaire soluble dans l'eau salée, qui liquéfiait la gélatine, la fibrine crue, le sérum coagulé. La digestion se produit en milieu alcalin. Cette solution de protéase est détruite vers 75°, mais le ferment desséché résiste jusqu'aux environs de 100°.

Fiessinger et P. L. Marie (86), ont également constaté l'action, sur le sérum coagulé, du pus à polynucléaires (provenant d'un abcès éberthien).

Ces auteurs (87), ont mis en évidence dans les liquides méningés et les épanchements des séreuses, de ferments protéolytiques chaque fois qu'il existait des polynucléaires dans ces liquides.

Il paraît donc certain que les polynucléaires contiennent un ferment protéolytique, agissant en milieu alcalin.

Il n'en est pas de même des autres variétés de globules blancs.

Müller et Jochmann, Fiessinger et P. L. Marie n'ont pas trouvé de protéase dans les pus d'abcès froids qui sont formés uniquement de mononucléaires.

Opie et Barker (178), ont cependant extrait du tissu tuberculeux expérimental (provenant de la plèvre du chien), une protéase qui proviendrait des grands leucocytes mononucléaires. Mais elle est inactive en milieu alcalin, il s'agit d'une lymphoprotéase.

Cependant, ces auteurs auraient pu trouver au début de la formation du tissu tuberculeux, lorsque celui-ci contient des polynucléaires en abondance, une protéase active en milieu alcalin qui disparaîtrait ultérieurement.

Ils ont observé que le sérum sanguin empêche la protéolyse par les ferments de ce tissu tuberculeux.

D'autre part, le liquide extrait du tissu tuberculeux inhiberait l'action du ferment actif en milieu alcalin des leucocytes polynucléaires, favorisant au contraire la digestion par le ferment actif en milieu acide des mononucléaires.

A l'inverse des résultats positifs obtenus avec les épanchements à polynucléaires Fiessinger et P.L. Marie ont vérifié l'absence de protéase dans les épanchements à lymphocytes.

Ces résultats concordent avec ceux de Finzi chez les bovidés tuberculeux et avec les nôtres dans la tuberculose humaine. Le pouvoir antitryptique n'est pas augmenté dans la tuberculose lorsqu'il n'existe pas d'infection secondaire ; le pus tuberculeux ne semble pas pouvoir constituer un antigène pour l'anticorps antitryptique.

Ferments protéolytiques des leucocytes du sang.

En 1903, Schumm (199) et Erben (76) montrent la présence d'un ferment protéolytique dans le sang leucémique.

Schumm soumettant le sang total extrait d'un cadavre de leucémique à 21 jours d'autolyse en présence de chloroforme, à l'étuve à 37°, obtenait au bout de ce temps la réaction du tryptophane, de la leucine, de la tyrosine et une augmentation des produits ammoniacaux, qui s'y trouvaient en bien plus grande quantité que dans le sang d'autres cadavres ayant subi le même traitement.

Erben autolysait le sang de leucémiques pendant 70 heures à l'étuve. Il se formait de notables quantités de peptones et d'albumoses, alors que dans le sang normal et celui de leucémies lymphogènes on ne pouvait en déceler que de petites quantités.

Il pense qu'il s'agit d'un ferment tryptique mis en liberté par la mort des polynucléaires.

Müller et Jochmann (168-169-170) ont confirmé ces résultats. Les leucocytes de leucémie myélogène créussaient des cupules en 24 heures sur plaques de sérum de Loeffler.

La température à laquelle ils étaient soumis (53° à 55°) ne permettait pas d'incriminer l'action des microbes.

Les leucocytes de leucémie lymphogène étaient dépourvus au contraire d'action protéolytique.

Les auteurs trouvaient une activité maxima des leucocytes à 50°. A 37°, il ne se manifestait un pouvoir diastatique que si le séjour à l'étuve durait plusieurs heures, le ferment étant mis en liberté par l'autolyse des leucocytes.

Stern et Eppenstein (207) ont obtenu les mêmes résultats : activité protéolytique des leucocytes dans les leucémies myélogènes, optimum de 50° et pouvoir empêchant du sérum, en incorporant l'émulsion de leucocytes à la gélatine, à des températures variées. Ils notaient si elle restait fluide ou si elle se prenait en masse par refroidissement.

Pfeiffer (185) a constaté l'autolyse non seulement du sang leucémique, mais également au cours de leucocytoses infectieuses, érysipèle, scarlatine et même du sang normal.

Le ferment protéolytique n'appartient donc pas seulement aux polynucléaires des grandes suppurations (Müller et Jochmann, Müller et Kolaczek), mais à tous les polynucléaires lorsque l'on élimine l'antiferment (Fiesinger et P. L. Marie).

Ferments protéolytiques des organes leucopoiétiques.

Opie (174) a obtenu une digestion du sérum coagulé par la moelle osseuse du chien en suspension dans l'eau salée. L'alcalinité du milieu favorisait la digestion, alors que les enzymes de la rate, des ganglions lymphatiques, du foie, du rein, agissaient même en milieu acide. Par contre, Opie et Barker (177) n'ont pu retirer de la moelle osseuse et de la rate d'un oiseau (poule), une leucoprotéase.

Jochmann et Lockemann (121), ont extrait de la moelle osseuse une protéase active en milieu alcalin. Müller et Jochmann obtiennent le même résultat avec la moelle osseuse rouge, la rate, particulièrement dans la leucémie myélogène. Ils n'observent pas cette action avec la moelle osseuse et la rate du lapin, mais seulement chez le chien, comme Opie.

Fiessinger et P. L. Marie ont vu également que la moelle osseuse rouge en réviviscence est fortement protéolytique, tandis que le pouvoir digestif est absent des macérations ganglionnaires et spléniques.

Le résultat est donc analogue à ce que nous avons vu pour le pus, et pour les leucocytes du sang, c'est dans les organes producteurs de pòlynucéaires que l'on trouve des ferments protéolytiques digérant en milieu alcalin.

Ce ferment ne paraît pas du reste constant dans la série animale.

Variations du ferment leucocytaire dans la série animale.

Les carnivores : chien, chat, renard, civette, ont des leucocytes protéolysants. Ces propriétés sont surtout marquées chez le chien.

Chez les rongeurs, (lapins, souris, cobayes), chez le cheval, les oiseaux, on ne peut mettre en évidence des ferments protéolytiques dans les globules blancs et cependant leur sérum est antitryptique.

Il semble qu'il y ait là un rôle de l'alimentation et de la digestion des albuminoïdes.

Jochmann et Müller constatent chez les singes catarhiniens (15 cas), un pouvoir protéolytique identique à celui de l'homme, alors que chez les singes plathyriniens (2 cas) la digestion par les leucocytes est peu marquée.

Du reste il est possible, dans une certaine mesure, de faire acquérir des propriétés digestives à ces globules blancs inactifs.

Chez le cobaye, les polynucléaires accumulés dans le péritoine après injection intrapéritonéale de bouillon, possèdent un pouvoir protéolytique nul.

Fiessinger et P. L. Marie (89), ont constaté une activité manifeste, mais légère, chez deux animaux auxquels ils faisaient ingérer tous les jours de 6 à 8 cc. d'albumine d'œuf. Ce résultat était obtenu après trois semaines, coïncidant avec une leucocytose à polynucléaires.

Fiessinger et P. L. Marie font du reste remarquer, que la légère leucopénie digestive de l'enfant au sein, est remplacée après un repas de lait de vache par une brusque leucocytose (20.000 E. Moro), probablement due à l'albu-

mine hétérogène absorbée et à une plus grande quantité d'albumine ingérée, car elle est moins nette avec du lait de vache coupé au 1/3, constatation à rapprocher de celles des auteurs qui ont vu le pouvoir antitryptique du nourrisson augmenter avec l'alimentation par le lait de vache.

Fiessinger et P. L. Marie ont vu également se produire la digestion d'albumine coagulée renfermée dans des sacs de collodion, insérés sous la peau du cobaye.

L'absence du ferment protéolytique des leucocytes de certains animaux est du reste discutée par Julius Baer (15), qui pense qu'il faut tenir compte dans ces cas de divers facteurs : température, pouvoir empêchant du sérum, alcalinité variable du milieu.

Il se demande comment se résorberaient les suppurations en l'absence de ferment protéolytique.

Le ferment leucocytaire appartient-il en propre aux leucocytes?

On peut se demander, étant donné l'aptitude bien connue des leucocytes à fixer et à véhiculer des substances étrangères, si ce ferment est fabriqué par les leucocytes, ou bien est le résultat de la fixation de la trypsine pancréatique résorbée.

De même, la technique suivie par nombre d'auteurs (autolyse à l'étuve, 12 heures pour Jochmann et Lockemann), pourrait faire supposer qu'il s'agit d'un produit d'autolyse, comme les ferments protéolytiques des tissus que nous avons étudiés précédemment.

Fiessinger et P. L. Marie pensent que le ferment est préformé dans les globules blancs. Ces auteurs ont pu

extraire d'un exsudat à polynucléaires frais des traces de ferment protéolytique par dissolution dans la glycérine et précipitation par l'alcool-éther. L'autolyse *in vitro* permet cependant de recueillir de plus grandes quantités de ferment.

Fiessinger et P. L. Marie admettent l'origine leucocytaire en s'appuyant sur les faits suivants : le ferment protéolytique leucocytaire de l'homme fait son apparition avant la fonction glandulaire, au 4^e mois de la vie intra-utérine ; il est abondant dans la moelle osseuse en reviviscence.

Ils seraient plutôt tentés de lui faire jouer un rôle dans l'excitation glandulaire.

Identité du ferment des leucocytes polynucléaires
et de la trypsine et des antiferments correspondants.

Achalme (5) avait admis que le ferment, actif sur les albuminoïdes, dont il avait montré la présence dans le pus, était de la trypsine, car ce ferment dissout la fibrine, peptonise l'albumine et liquéfie la gélatine.

Il n'a cependant pas toujours obtenu de la leucine et de la tyrosine. La réaction du milieu nécessaire est la même que celle qui permet à la trypsine d'agir, la neutralisation augmente dans de notables proportions le pouvoir diastasique, l'acidité la diminue, puis la fait rapidement disparaître.

Opie, nous l'avons vu, rapproche sa leucoprotéase de la trypsine, la leucoprotéase agissant en milieu alcalin et neutre.

Jochmann et Kantorowicz (123) considèrent le ferment protéolytique des leucocytes comme identique à la trypsine.

Ils ont montré par l'expérimentation que le ferment leucocytaire et la trypsine injectés aux animaux (chiens, lapins), déterminaient la formation d'un même antiferment. Neutralisant un des antiferments par son ferment correspondant, ils constataient que le mélange perdait toute action contre l'autre ferment.

Leurs conclusions ne paraissent pas avoir rencontré de contradicteurs.

Il semble d'autre part que l'on puisse établir un certain parallélisme entre l'action antitryptique du sérum et la richesse des globules blancs en protéase leucocytaire. La leucoprotéase du lapin est peu active, l'antiprotéase également (Opie). Il en est de même pour le pouvoir antitryptique qui est assez peu marqué, par rapport au sérum humain, à celui du chien.

Opie n'a pu mettre en évidence la leucoprotéase chez les oiseaux, l'antiprotéase est également absente, et le pouvoir antitryptique est des plus faibles si l'on s'en rapporte aux résultats que nous avons signalés en traitant du sérum normal des animaux.

Nous avons vu, en étudiant les techniques, qu'un certain nombre d'auteurs ont utilisé indifféremment la trypsine pancréatique ou les leucocytes pour évaluer le pouvoir antitryptique du sérum, obtenant des résultats sensiblement comparables.

Des faits précédents, nous pouvons conclure qu'un ferment très analogue sinon identique à la trypsine est con-

tenu dans les globules blancs, qu'il est renfermé uniquement dans les polynucléaires ou dans les cellules qui les forment (cellules primordiales à noyau clair et à protoplasma basophile, myélocytes non granuleux de la leucémie aiguë. Fiessinger et P. L. Marie) (86).

Le ferment protéolytique des leucocytes polynucléaires considéré comme antigène de l'antitrypsine.

Les travaux que nous venons de rapporter, établissent la possibilité de déterminer la production d'antitrypsine, par introduction dans l'organisme de ferment leucocytaire.

La réaction de l'antitrypsine suit de près l'introduction de l'antigène comme, le montrent les expériences suivantes :

Nous avons injecté dans le péritoine de deux lapins 0 gr.30 centig. d'extrait de leucocytes (provenant d'abcès à polynucléaires), desséché dans le vide et conservé depuis plusieurs mois.

—1^{er} lapin, avant l'injection: 0,025. 24 heures après: 0,01. 6^e jour après l'injection : 0,01. 17^e jour après l'injection : 0,008 ; la dernière prise de sang est faite par ponction du cœur. L'animal, assez amaigri, meurt le lendemain.

Poids initial : 2 kgr. 125 ; le lendemain de l'injection : 2 kgr. 015 ; le jour de la mort : 1 kgr. 688.

Il n'y avait pas de lésions péritonéales appréciables à l'examen microscopique.

— 2^e lapin, 3 heures après, 0,015 (chiffre normal). 24 heures après : 0,008. 6 jours après : 0,01.

Nous avons vu ci-dessus des résultats assez différents avec le sérum des animaux injectés avec de la trypsine, de l'entérokinase, ou de l'extrait de sarcome.

Le ferment leucocytaire nous paraît, d'après nos expériences, avoir une action très marquée et être celui dont l'action s'est le plus prolongée, car dans un cas elle était encore présente au bout de 17 jours, alors que l'action de la trypsine et de l'entérokinase avait déjà disparu.

Peut-on incriminer les microbes que contenait l'abcès ? Il nous semble, étant donné la nature des microbes (abcès à staphylocoques), qu'ils auraient déterminé des réactions locales, qu'il y aurait eu des abcès dont nous n'avons pas trouvé trace.

Peut-on considérer le ferment des leucocytes polynucléaires comme le seul antigène de l'antitrypsine ? Il est certain que dans tous les cas où se produit d'une manière évidente une destruction massive de globules blancs les suppurations, la tuberculose cavitaire, le pouvoir antitryptique est augmenté.

Il en est de même de la pneumonie. Une étude de Fiessinger et Baufle (90) sur la crise pneumonique, met en évidence les variations de la protéase leucocytaire, que l'on peut comparer à celles de l'antiferment.

Dans une première phase, correspondant aux phénomènes précritiques, on observe de la polynucléose sanguine. Loeper (1) a insisté sur la poussée de polynucléaires qui se produit la veille de la chute fébrile est suivie le lendemain d'une baisse rapide.

(1) LOEPER. *La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche*. Arch. méd. exp. 1899, p. 724.

Cette polynucléose s'accompagne d'une poussée thermique à 40°, que Fiessinger et Baufle comparent à la fièvre qui suit les injections sous-cutanées ou intraveineuses de trypsine à l'animal.

Bittorf, nous l'avons vu, a montré que pendant cette période, le pouvoir antitryptique est abaissé, ce qui correspondrait au passage d'une grande quantité de ferment dans la circulation.

La seconde phase est marquée par une leucocytose locale correspondant à une chute rapide des polynucléaires du sang. Menetrier (1) avait signalé déjà la présence de polynucléaires dans les pneumonies en voie de résolution.

La troisième phase correspond à l'élimination. Les peptones, les ferments protéolytiques apparaîtraient dans les crachats. Dans quelques cas même, on trouverait dans les urines un ferment liquéfiant la gélatine.

Dans ces deux dernières phases, le pouvoir antitryptique se relèverait pour redevenir assez rapidement normal avec la fin de la maladie.

Nous avons observé cet accroissement de l'antiferment au cours des pneumonies et bronchopneumonies.

Dans les méningites cérébro-spinales, le pouvoir antitryptique du sérum sanguin était augmenté lorsque l'examen avait lieu avant l'injection de sérum. Une fois celui-ci injecté, la neutralisation in situ du ferment protéolytique par l'antiferment du sérum, ne lui permettait plus d'agir.

Les variations des globules blancs du sang peuvent-elles être incriminées ?

(1) MENETRIER TH. Paris, 1887. *Grippe et pneumonie en 1886*.

Un certain nombre d'auteurs ont admis que dans les affections qui s'accompagnent de leucocytose, scarlatine, érysipèle, diphtérie par exemple, que dans les leucémies myéloïdes où le chiffre des éléments provenant de la moelle osseuse devient énorme, le pouvoir antitryptique serait accru.

La fièvre typhoïde, qui produit généralement une leucopénie, ne montrerait pas, suivant Poggenpohl, de variations de l'antiferment.

Cependant, Wiens et Schlecht ont obtenu des résultats contraires : ils auraient constaté une diminution de l'antiferment dans les maladies à polynucléose, une augmentation dans celles où prédominent les mononucléaires (par exemple la fièvre typhoïde).

Jourgensohn n'a pu provoquer de modifications de la réaction en produisant chez l'animal une hypoleucocytose, par injection intrapéritonéale de peptone de Witte.

D'autre part, Becker rapporte un cas dans lequel le pouvoir antitryptique était augmenté malgré une faible quantité de leucocytes du sang.

Il s'agissait d'une femme enceinte âgée de 16 ans, très anémique.

2 550.000 globules rouges.

1.400 leucocytes.

Mais on pourrait admettre dans ce cas que l'élévation du taux de l'antiferment était justement en rapport avec une destruction leucocytaire.

Lust objecte également à la théorie du ferment leucocytaire considéré comme antigène de l'antitrypsine, que l'augmentation du pouvoir antitryptique a été trouvée

dans certains cas de cachexies graves (dans les cas graves de maladie de Basedow, par exemple), où aucun processus ulcératif n'a pu être invoqué.

Nous n'avons pas pu établir de relations entre le pouvoir antitryptique du sérum et le nombre des globules blancs du sang, comme le montrent les résultats suivants :

	Globules blancs	Pouv. ant.
CCCXXI. Leucémie myéloïde.	120.000	0,008
LV. Pneumonie.	38.120	0,003
XLI. Erythème.	16.400	0,003
— —	15.900	0,001
XXXVII. Scarlatine.	14.400	0,008
CCXCV. Degen.-amyloïde.	12.600	0,001
CCCXXIII. Anémie.	10.000	0,01
CCCXI. Anémie syph. de l'enfance	7.000	0,008
CCCXXIV. Anémie pernicieuse.	6.000	0,003
CCCXXII. Anémie pernicieuse.	2.400	0,008

	Polynucléaires	Pouv. ant.
LV. Pneumonie.	29.000	0,003
— —	10.000	0,001
CXX. Variole.	9.800	0,006
XLII. Scarlatine.	8.000	0,01
LXIII. Variole.	5.700	0,006
XXXVIII. Rougeole.	5.400	0,006
XXXIX. Fièvre typhoïde.	4.300	0,01
CXX. Variole.	3.000	0,006
LXXXIX. Variole.	2.057	0,003

	Mononucléaires	Pouv. ant.
LXXXIX. Variole.	14.670	0,003
LV. Pneumonie.	7.700	0,003
XXXIX. Fièvre typhoïde.	5.900	0,003

LXIII. Variole.	2.900	0,005
LV. Pneumonie.	2.600	0,002
XXXV. Erythème médicamenteux.	2.300	0,005
XXXVIII. Rougeole.	1.950	0,008

Il est certain cependant qu'il faut considérer non le chiffre des globules blancs au moment de l'examen, mais la leucocytose antérieure, la réaction de l'antiferment n'étant pas immédiate et un cas de pneumonie nous a montré en effet, à la suite d'une leucocytose considérable, une augmentation de l'antiferment.

Néanmoins, nous avons vu d'autre part, qu'une maladie qui s'accompagne habituellement d'un degré assez marqué de leucocytose, la scarlatine, ne donnait pas lieu, dans les cas examinés par nous, à un accroissement de l'antiferment. La variole (1) nous a donné les mêmes résultats.

Il nous semble qu'un autre facteur doit être considéré.

Les leucocytes dans le sang circulant, ne mettent pas en liberté leur ferment, tout au plus s'en détruit-il un certain nombre, ce qui assure la constance de la production d'antitrypsine et peut-être cette destruction se produit-elle en dehors du sang lui-même, dans le foie, la rate.

Pour que les globules blancs aient une action, il faut qu'ils se détruisent, il faut qu'il se produise une cytolysse qui mette en liberté leurs ferments.

C'est ainsi, nous semble-t-il, qu'il faut expliquer la di-

(1) Nos cas de variole n'ont donné lieu qu'à une suppuration très minime, grâce au xylol, que notre maître M. le Dr Teissier emploie systématiquement à l'hôpital Claude-Bernard.

minution de l'antiferment, en apparence paradoxale, que nous avons observée dans la clavelée. Les globules blancs, très diminués de nombre, ne seraient pas détruits, mais se seraient fixés au niveau des zones d'inoculation, sans qu'il y ait de production de nouveaux éléments.

La bronchite simple nous paraît susceptible d'augmenter notablement le pouvoir antitryptique. Faut-il admettre que dans ces cas il se produit, par un processus de défense, un afflux assez considérable de leucocytes ?

Nous avons observé la réaction augmentée, dans deux cas d'œdème pulmonaire avec œdème des membres, en relation, l'un avec une asystolie par insuffisance mitrale, l'autre avec une néphrite.

L'albumine coexistait dans les deux cas, mais d'assez nombreux cas d'albuminurie avaient une réaction normale.

Deux hypothèses nous paraissent plausibles : ou bien dans ces grands œdèmes avec imperméabilité rénale, la trypsine ne passant plus dans les urines, détermine par son accumulation un accroissement de l'antiferment, ou bien dans ces œdèmes pulmonaires se fait une accumulation considérable de globules blancs, dont il faudrait invoquer l'action.

Un cas de dégénérescence amyloïde nous montre un pouvoir antitryptique extrêmement accru : nous n'avons cependant pas décélé de ferments protéolytiques dans le pus. On peut se demander, s'il n'y a pas dans ces conditions, un rôle de la cytolyse leucocytaire. A la suite des hémorragies abondantes, nous avons constaté également d'une manière temporaire, une augmentation de l'anti-

ferment. Il nous semble que l'antigène n'est plus en cause, mais que ce sont les organes producteurs de l'antiferment qui manifestent ainsi leur activité. Aussi nous paraît-il préférable, de rattacher ces expériences à celles qui ont trait à l'origine du pouvoir antitryptique.

Faut-il admettre pour l'accroissement si fréquent de l'antiferment chez les cancéreux, un rôle exclusif de l'antigène leucocytaire ? Nous avons vu que les ferments protéolytiques du cancer sont discutables.

Il est certain que la leucocytose joue un rôle important au cours de l'évolution des cancers. Les travaux de Hayem et de son élève Alexandre (1), ont attiré l'attention sur sa fréquence. A la suite, de nombreux travaux (2) ont été publiés sur cette question, et la conclusion qu'on peut actuellement en tirer est que la leucocytose est fréquente dans les cancers, mais non constante, et paraît en rapport avec l'ulcération de la tumeur et son infection secondaire.

Clunet (3), a observé très fréquemment la leucocytose chez les souris inoculées de cancer.

Alors que la souris normale a de 7 à 9.000 globules blancs, il a vu s'élever la leucocytose jusqu'à 20.000, et même atteindre 24.000 dans un sarcome ulcéré.

Alors que la souris normale a de 15 à 25 polynucléaires %, la souris cancéreuse avait de 60 à 70 polynucléaires %.

(1) ALEXANDRE. *De la leucocytose dans les cancers*. Th. Paris, 1887.

(2) MENTRIER. *Cancer*, 1908, p. 112.

MARCORELLES. *Anémie et cancer de l'estomac* Th. Paris, 1910.

(3) CLUNET. Th. 1910. *Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes*.

Il a obtenu parfois chez des souris dont le chiffre leucocytaire était à peu près normal (10.000), une polynucléose de 55 à 70 %. Ce fait, dit Clunet, indique probablement qu'il y a en même temps hyperproduction leucocytaire et hyperdestruction, fait qui se voit parfois dans le cancer humain et particulièrement dans le cancer de l'estomac à forme anémique (Aubertin).

Le cancer de l'estomac à forme anémique dont nous avons examiné le sérum, avait un pouvoir antitryptique normal, malgré un chiffre de leucocytes plutôt un peu bas. Nous admettrions dans ce cas, qu'il y avait plutôt absence de production que destruction leucocytaire.

Il nous semble dans ces cas que ce n'est pas la modification sanguine qui doit être considérée, puisque nous avons vu que la leucocytose pouvait s'accompagner d'un pouvoir antitryptique normal, mais plutôt les phénomènes qui se passent au niveau de la tumeur.

Quand celle-ci n'est pas infectée, dit Menetrier, quand elle n'est pas dégénérée, les diapédèses sont rares et limitées au pourtour immédiat des vaisseaux sanguins.

Mais les cancers, surtout ceux des cavités digestives et des revêtements, s'ulcèrent assez rapidement, s'infectent, et deviennent le siège d'une réaction leucocytaire marquée. Ed. Müller (1) et Landois admettent que les tumeurs malignes ne montrent un accroissement de l'antiférent, que dans les cas où une inflammation secondaire rend possible l'augmentation du ferment leucocytaire.

(1) MÜLLER. *Zentralblatt für innere Medizin*. 1909.

Nous avons vu qu'il semble en être ainsi dans la majorité des cas. Il est cependant des cancers non infectés qui montrent une réaction antitryptique nette. Il est difficile d'invoquer une action directe des ferments du cancer, dont les propriétés protéolytiques paraissent discutables. Mais les récents travaux de madame Girard-Mangin (101) ont bien montré la toxicité du tissu cancéreux et ses variations suivant la tumeur, ce qui expliquerait peut-être ce fait que certains cancers ont une réaction normale. Dans les autres cas, il s'agit peut-être d'une action indirecte des poisons cancéreux sur les globules blancs. De nouvelles recherches seraient nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

CHAPITRE VIII

SPÉCIFICITÉ DE L'ANTIFERMENT ET SES RAPPORTS AVEC LES AUTRES PROPRIÉTÉS DU SÉRUM.

Nous avons vu que l'on a mis en cause un certain nombre de ferments protéolytiques pour expliquer la formation de l'antitrypsine.

On a montré d'autre part, que le sérum exerce une action empêchante sur d'autres ferments de l'organisme, tels que la pepsine, la présure.

Il faut examiner s'il existe quelque rapport, entre les pouvoirs antitryptique, antipeptique, antiprésurant, et d'autre part si l'on peut établir des relations, entre les propriétés antifermentatives du sérum et les phénomènes dûs aux anticorps qu'il contient, ou bien si ces actions sont parallèles et sans aucun lien entre elles.

1. — ACTION DU SÉRUM SUR DIVERS FERMENTS.

Il ne semble pas d'après les expériences signalées précédemment, qu'il y ait un rapport tout à fait intime entre la nature du ferment qui sert d'antigène et l'anticorps produit. Landsteiner, Glaessner (102) l'avaient cependant admis, mais nous avons vu que les expériences de Delezenne (63) détruisent cette assertion. Opie et Barker

(177) n'ont pu mettre en évidence une action spécifique d'une antiprotéase sur la leucoprotéase de la même espèce animale, et Kurt Meyer (161), a encore récemment recherché sans succès cette spécificité pour l'espèce. L'antitrypsine n'est pas rigoureusement opposée à une trypsine donnée.

Bien plus, les premiers travaux précis qui ont trait à cette question, ceux de Mesnil (160) montraient l'action empêchante du sérum sur une trypsine appartenant à des organismes inférieurs, l'actinodiasé, et le pouvoir antiprotéolytique du sérum de chaque espèce animale se serait d'une manière très voisine de celle que nous notons pour la trypsine pancréatique (1).

On a décrit d'autres trypsines d'animaux inférieurs : trypsine du parenchyme des spongiaires (Krukenberg), organes des échinodermes (Frédéricq, Krukenberg, Chapeaux), hépatopancréas des céphalopodes (Bourquelot, V. Henri), chez divers insectes et crustacés (Krukenberg, Biedermann). On n'a pas, à notre connaissance, recherché le pouvoir empêchant du sérum contre ces divers ferments, assez différents de la trypsine d'ailleurs (Javillier).

On a essayé sans succès, de vérifier l'existence d'un pouvoir antiprotéolytique du sérum, contre un ferment protéolytique végétal qui se rapproche à certains égards de la trypsine : la papaïne.

Achalme (6) a constaté que l'addition de sérum de

(1) Il faut cependant remarquer que l'action des divers sérums contre l'amilodiasé s'est montré notablement différente dans les expériences de Mesnil et Mouton (C. R. Biol. 24 juillet 1903).

cobaye immunisé contre la trypsine, à une solution de papaïne, ne modifie nullement la digestion.

Les animaux immunisés contre la trypsine ne résistent pas aux injections de papaïne faites à dose toxique.

Nous avons vérifié nous-même que le sérum n'empêchait nullement la digestion du lait par la papaïne à 5 %.

D'après Pozerski (1) il ne se forme pas d'antiferment dans le sérum d'animaux injectés avec la papaïne, quoique un contact de quelques heures avec le sérum, dépouille la papaïne de son pouvoir digestif.

Le sérum possède une action empêchante, non seulement contre les ferments à type de trypsine, mais aussi, d'une part contre les ferments endocellulaires, de l'autre contre les divers ferments digestifs.

Peut-on établir quelque relation entre ces propriétés et le pouvoir antitryptique ?

Nous avons vu que l'on a mis en cause les ferments endocellulaires dans la production de l'antitrypsine, malgré les profondes différences qui les séparent de la trypsine. Le sérum possède en effet une certaine action empêchante contre la digestion par ces protéases, mais elle se manifeste d'une manière assez différente du pouvoir antitryptique (Voir la question des antigènes).

Seules les expériences de Braunstein et Kepinow (2), dont nous avons parlé, sembleraient prouver cette iden-

(1) POZERSKI. — *Contribution à l'étude physiologique de la papaïne*
Th. doctorat ès sciences naturelles. Paris. Décembre 1908. *Annal. Inst. Past.* 1909.

(2) BRAUNSTEIN ET KEPINOW : *Accroissement de l'antitrypsine par injection intrapéritonéale de purée de foie.* *Biochem. Zeits.* 23 juillet 1910.

tité, mais il serait peut-être nécessaire de les contrôler au point de vue d'un rôle possible des leucocytes.

Camus et Gley (46) avaient montré que le sérum sanguin exerce à la fois une action empêchante sur la trypsine, la pepsine et la présure.

Leurs recherches ont été complétées par de nombreux auteurs (1).

Il semble résulter de leurs observations que l'antipepsine diffère profondément de l'antitrypsine. Il est fort douteux qu'il s'agisse d'un véritable anticorps.

L'antipepsine du sérum serait précipitable par l'alcool, d'après Jochmann et Kantorowicz (123). Sa combi-

(1) Sur l'antipepsine :

HAHN. *Zur Kenntnis der Wirkung des extravasculären Blutes*. *Berl. Klin. Woch.* XXXIV 493. 1897.

SACHS. *Ueber antipepsin*. *Fortschr. d. medic.* XX. 423. 1902.

BRIOT. *Sur le mode d'action du sérum sanguin sur la pepsine*. *C. R. biol.* 1^{er} février, 1902.

JACOBY. *Bioch. Zeitschr.* t. IV. 1907.

JOCHMANN et KANTOROWICZ. *Zeits. f. Klin. med.* p. 133, 1908.

CANTACUZENE et JONESCU MIHAILESTI. *C. R. biol.* (Réunion biol. de Bucarest), 16 juillet, 1908, p. 273

EISNER, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. I. Orig* 11 mars 1909. p. 650, 675.

OGURO. *Sur une méthode de dosage de l'antipepsine dans le sérum* *Biochem Zeitsch.* t. XXII. 17 nov. 1909. p. 265-277.

SLOVTSOF. *Sur la formation d'antipepsine dans le sang*. Rouski Vratsh. IX. 364. 1910. (*Anal. Journ. phys. et p. gén.* 15 mai 1910 p. 391).

Sur l'antiprésure.

HELGE RODEN. *Upsala Lakareförenings Forhandlingar*. 1887, Bd. XXII.

CAMUS ET GLEY. *Archives de physiol.* 1^{er} octobre 1897.

MORGENROTH. *Centralbl. f. Bakt. und parasit.*, 1899, Bd. XXVI, p. 349.

BRIOT. *C. r. acad. des sc.* 1899, p. 1361. Th. Faculté des sciences. Paris, 1901.

SELLIER. *Antiprésure des animaux inférieurs*. *C. R. Biol.* p. 346. 6 février 1906.

GLEY. *Tr. élém. de physiologie*, 2^e éd. 1910

naison avec la pepsine serait disociable par la chaleur contrairement au système ferment-antiferment leucocyttaire.

Briot affirme que le sérum chauffé à 100° agit comme le sérum non chauffé. Il admet que l'action empêchante résulte surtout de l'alcalinité et des sels du sérum. Il n'y aurait pas d'antidiastase.

C'est également à la même conclusion que semblent aboutir Cantacuzène et Jonescu-Mihăilesti : Il faut des quantités considérables de sérum pour que cette action empêchante se produise en milieu acide. Elle ne se montre habituellement qu'en milieu neutre.

On peut cependant immuniser des animaux contre la pepsine, mais Slovtsof n'a pas constaté, à la suite de l'immunisation, de pouvoir antipeptique dans le sérum des animaux (chien, lapin, cheval, homme).

Eisner d'autre part, rapporte que le sérum qui possède un fort pouvoir antitryptique montre peu d'action contre la pepsine, et Oguro n'a pas obtenu de résultats par la recherche du taux de l'antipepsine dans divers sérums, en particulier dans les cancers et les méningites.

Il ne semble donc y avoir aucune relation entre l'antitrypsine et l'antipepsine, et cette dernière propriété du sérum ne paraît pas avoir le même intérêt que l'antitrypsine et ne constitue pas, semble-il, un anticorps.

D'après Jacoby, pepsine et présure ne représentent qu'un seul ferment, la dualité d'action serait due à l'influence du milieu. Cette opinion est partagée actuellement par nombre d'auteurs, et est également soutenue pour la trypsine, qui a souvent une action présurante manifeste

(Voir technique). Quoiqu'il en soit, on a également parlé d'antiprésure du sérum.

Camus et Gley (47), attribuaient l'action empêchante uniquement à l'influence du milieu alcalin.

La présure peut cependant agir dans ces conditions et Gley (103) remarque que l'antiprésure est spécifique contre la présure qui l'a produite. L'antiprésure à laquelle donnent lieu les injections à l'animal de présure végétale (extraite des fleurs de l'artichaut, *cynara cardunculus*) ou cynarase, est différente de l'antiprésure d'origine animale. De même, l'antityrosinase d'origine animale ne s'oppose pas à l'action, d'une tyrosinase végétale. Ces antiferments présentent donc une certaine spécificité.

2. — RAPPORTS DE L'ANTITRYPSINE AVEC LES AUTRES PROPRIÉTÉS DU SÉRUM.

On pouvait se demander, d'après les résultats des expériences de Delezenne, qui obtenait l'hémolyse avec la trypsine considérée comme une alexine, s'il existait quelque rapport entre la teneur en alexines et l'indice antitryptique du sérum.

Nous avons rapporté plus haut que nous n'avons pu obtenir l'hémolyse par le suc pancréatique inactif, de globules rouges sensibilisés.

Nous avons obtenus les résultats suivants :

	Pouv. ant.	Pouv. alexique (1).
XXXIX. — Fièvre typhoïde.	0,007	0,2
XXXVIII. — Rougeole.	0,008	0,4

(1) Quantité de sérum nécessaire pour hémolyser en 1/2 heure 0 cc. 5 globules humains 1/2) sensibilisés par un sérum de lapin antihumain.

XXXVII. — Scarlatine.	0,008	0,3
XXXIX. — Fièvre typhoïde.	0,01	0,4
XLII. — Scarlatine.	0,01	0,4
XLIII. — Oreillons.	0,01	0,2
XXXIX. — Fièvre typhoïde.	+ 0,01	0,1

L'absence de rapports entre ces deux propriétés du sérum est encore mieux mise en évidence chez nos moutons clavéiques (Voir expériences sur la clavelée).

Chez ces animaux, des modifications considérables dans la courbe de l'antitrypsine, coïncidaient avec un pouvoir alexique à peu près constant.

D'autre part la production d'anticorps ne nous paraît pas modifier le pouvoir antitryptique :

Lapin ayant reçu 5 injections intrapéritonéales de sang humain.

P. 0,015 (normal).

Lapin ayant reçu 5 injections intrapéritonéales de 10 cc. de lait.

Pouvoir antitryptique normal.

Nous n'avons donc pu établir aucune relation entre les divers anticorps du sérum et l'anticorps antitryptique.

3. — ACTION DE L'ANTITRYPSINE SUR LES BACTÉRIES

Peut-on supposer que l'antitrypsine agit sur les bactéries, jouant ainsi un rôle favorable dans la résistance à l'infection ?

Müller et Kolaczek adoptent cette opinion ; suivant ces auteurs le sérum introduirait dans la résistance aux infections un facteur considérable de guérison.

Kantorowicz (128-129) considère l'antitrypsine comme une sensibilisatrice qui pourrait agir sur les microbes et présence de complément, et il se demande s'il y a du

complément dans l'abcès ou dans les parois de l'abcès, permettant cette action.

Cet auteur fait remarquer cependant que le pouvoir bactéricide non spécifique d'un liquide d'ascite (liquide employé par l'auteur comme antiferment), est bien minime, sans quoi la ponction ne demanderait pas une asepsie aussi rigoureuse et on ne devrait pas surveiller avec autant de soin la stérilité du liquide.

Il a fait des recherches à l'institut hygiénique de Bonn, pour vérifier le pouvoir bactéricide des liquides d'hydrocèle, sur le streptocoque et le bacille typhique.

Il a pris comme complément du sérum humain et celui du lapin dilué douze fois. Le mélange des bouillons de culture avec le liquide d'hydrocèle n'a pas retardé l'apparition des colonies sur plaques de gélose.

En ce qui concerne les opsonines et les bactériotropines, Kantorowicz n'a pas non plus constaté une forte phagocytose, sur les frottis d'abcès traités par les antiferments.

L'auteur conclut que l'influence du sérum sur les bactéries n'existe pas, et qu'il faut admettre que la signification de l'antitrypsine consiste uniquement dans la neutralisation du ferment par l'antiferment.

Mais on ne peut pas dire, en général, les bactéries. Si l'on étudie certaines variétés de bactéries voici ce que l'on observe (1) : dans le groupe tryptobutyrique, Achalme a remarqué une action de l'antitrypsine du sérum sur la trypsine des microorganismes (arrêt de la diges-

(1) ACHALME. Communication orale.

tion de l'albumine dans les vieilles cultures sporulées en blanc d'œuf). Il est bien évident que le sérum ne peut agir par son antitrypsine sur les bactéries à diastase protéolytique acide, telles que la bactériodie charbonneuse.

Il est intéressant d'opposer l'action différente de l'organisme contre les actions microbiennes diverses.

Contre les bactéries non protéolytiques, staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, c'est une réaction leucocytaire, tryptique, qui se produit. Au contraire, injecte-t-on sous la peau d'un cobaye une bactérie protéolytique, telle que le vibrion septique ou le bacille d'Achalme, la réaction leucocytaire est nulle, il se forme un œdème considérable. Il est vraisemblable que dans ce cas, c'est par les propriétés antiprotéolytiques que possède son sérum que l'organisme lutte contre l'infection.

CHAPITRE IX

NATURE PHYSICO-CHIMIQUE DE L'ANTITRYPSINE

Ainsi que pour les autres anticorps, l'état de nos connaissances sur la nature physico-chimique de l'antitrypsine est encore très conjectural.

Un certain nombre de travaux se rapportent cependant à l'action sur le pouvoir antitryptique de divers facteurs, du temps, de la température en particulier, aux rapports que cette réaction présente avec les constituants albuminoïdes ou lipoides du sérum qui sont tels que certains auteurs ont contesté qu'il s'agisse d'un anticorps.

Nous ne revenons pas ici sur l'influence de la durée de contact avec la trypsine que nous avons étudiée en parlant de la technique.

INFLUENCE DE LA CONSERVATION.

Le pouvoir antitryptique, analogue en cela aux sensibilisatrices, paraît peu influencé par le temps. Conservé en tubes scellés et à l'abri de la lumière, le sérum conserve très longtemps cette propriété sans modifications (plusieurs mois, Achalme, *com. orale*).

A quelques jours d'intervalle nous n'avons pas constaté de variations.

XXXIX. — 0,005, sur le même sérum, intervalle de 3 jours.

XLI. — 0,008, sur le même sérum, intervalle de 20 jours.

INFLUENCE DE LA TEMPÉRATURE.

Le froid ne modifie pas les propriétés antitryptiques du sérum. La chaleur amène au contraire des modifications considérables.

Achalme, opérant avec le sérum de cobayes, neufs ou vaccinés contre la trypsine, a constaté après 1 heure de chauffage à 55°, 56°, un affaiblissement marqué du pouvoir antitryptique qui est réduit de 50 %, la réduction est proportionnelle à la quantité d'antitrypsine.

Delezenne (63), Stern et Eppenstein (207), Kurt Meyer, confirment également cet affaiblissement par la température de 55°, 56°, qui différencie l'antitrypsine des sensibilisatrices hémolytiques ou bactériolytiques que cette température ne modifie pas.

Elle est détruite en 1/2 heure à 58° (Stern et Eppenstein), à 62° (sérum d'animaux inférieurs (Sellier), à 65° (Gley, 103), entre 65° et 70° (Delezenne). Mais Achalme conclut de ses expériences sur le sérum des cobayes neufs ou immunisés contre la trypsine que le chauffage à 67° n'a pas détruit la substance active. Elle est simplement immobilisée et ne peut quitter le précipité albumineux dont elle fait partie. Certains artifices permettent de mettre en évidence la persistance de l'antitrypsine, en particulier l'augmentation de l'action empêchante du sérum auquel on l'ajoute, et la résistance de ce sérum chauffé à la digestion tryptique.

En un quart d'heure à 100° la destruction est définitive.

Comme tous les auteurs précédents nous avons vu la forte diminution d'activité du sérum qui est la conséquence du chauffage.

Sérum : 0, 002. 1 heure à 37° : 0, 002. 3/4 d'heure à 55° : 0, 004.

Sérum : 0, 004. 1/4 d'heure à 55° puis 1/4 d'heure à 60° : 0, 006.

Sérum : 0, 001. — 2 heures à 55° + 0, 02.

Sérum : 0, 004. 1 heure à 55°. 0, 05. Dilution dans l'eau salée, ébullition quelques secondes, prend un aspect lactescent : 0, 01 (1).

RAPPORTS DE L'ANTITRYPSINE AVEC LES CONSTITUANTS DU SÉRUM.

Glaessner (102) pensait que le pouvoir antitryptique du sérum était dû à la séroglobuline.

Cathcart (1), Opie et Barker (177), Hedin (109), le rapportent au contraire à la sérumalbumine. Opie et Barker séparaient les diverses parties du sérum par précipitation fractionnée par le sulfate d'ammoniaque, et attribuaient à la globuline du sérum une action tryptique.

Oppenheimer et Aron, (180) ont trouvé que la globuline et la sérumalbumine séparées avaient une influence identique contre la trypsine.

Weil se demande si le pouvoir antitryptique n'est pas une fonction accidentelle du sérum comparable à l'action qu'exerce le sérum lorsqu'il empêche

(1) Il nous semble que dans ce cas, l'action empêchante doit être attribuée à l'albumine elle-même ajoutée en de fortes proportions.

l'hémolyse par la saponine. Il n'y a pas dans ce cas, remarque Weil, d'anticorps, d'antisaponine dans le sérum.

Mais l'hémolyse, il faut le remarquer, est un phénomène presque exclusivement physique, dans lequel la tension superficielle joue le principal rôle. Il suffit que le sérum agisse dans un sens opposé pour manifester une action empêchante.

A l'encontre des auteurs précédents, Prik et Pribram (1) rangent l'antitrypsine parmi les lipoides. En effet, traitant le sérum par l'éther, ils lui enlevèrent sa substance inhibitrice. Ce fait aurait une grande importance, car il permettrait de ranger l'antitrypsine parmi tout un groupe de substances qui ont attiré dans ces dernières années l'attention des physiologistes et dont la première connue et la plus importante est la lécithine (2).

Les lipoides sont solubles dans les solvants des matières grasses : éther, chloroforme, benzol. Ils comprennent un grand nombre de corps : toutes les graisses neutres, les acides gras, les savons, les graisses phosphorées, la cholestérine.

« Beaucoup de toxines, dit Iscovesco, ne sont actives que si elles sont unies à un lipide, beaucoup d'antitoxines appartiennent aussi à la classe des lipoides.

C'est ainsi que Dettre et Seyler (3) Mlle Cernovodeanu et Victor Henri (4), ont montré que l'antihémolysine était un lipide.

(1) PRIK et PRIBRAM. In Oswald Schwartz. *Wien. Klin. Woch.* 19 août 1909.

(2) ISCOVESCO. Les lipoides. *Presse méd.* 18 juillet 1908.

(3) DETTRE et SEYLER. *Sind die normalen serum lipoide etc. Wiener. Klin. Woche.* 1906.

(4) Mlle CERNOVODEANU et V. HENRI. *Soc. biol.* LXII. 45 mars 1907 p. 392.

Deycke-Pacha et Reschad-Bey ont extrait de certains streptothrix un lipoïde qui a des propriétés antitoxiques spéciales. (1)

Le rapprochement avec les antitoxines permettrait de concevoir entre elles et l'antitrypsine une analogie d'action.

Schwartz (202), a essayé en partant de cette conception, de reproduire les phénomènes de l'inhibition de l'activité tryptique, à l'aide de lipoïdes : alcools-savons et solutions de lécithine.

Une émulsion de lipoïdes dans une solution de chlorure de sodium à 5 % affaiblissait beaucoup l'activité de la pancréatine du cheval ou du chien ; la trypsine commerciale n'était pas influencée.

Le sérum, inactivé par l'éther, était régénéré par l'adjonction de l'émulsion de lipoïdes. En chauffant, il obtenait une augmentation considérable de l'activité du mélange.

Schwartz en concluait que la substance inhibitrice du sérum est une combinaison de lipoïde-albumine. Les lipoïdes non combinés seraient également empêchants, mais plus faiblement.

Schwartz pense que l'action inhibitrice s'exerce au moyen d'une combinaison du ferment et de l'antiferment.

Il aurait également observé dans quelques expériences un accroissement du pouvoir empêchant du sérum de lapin, parallèle à l'augmentation des extraits éthérés, c'est-à-dire des lipoïdes.

(1) DEYCKE-PACHA et RESCHAD BEY, Ein Bakt. Fett als Immunités. Deutscher med. Woch. 1907, n° 3

Les expériences de Schwartz sont contestées par Kawashima [(130)]. Dans un travail qui traite de l'action des dissolvants sur les anticorps du sérum sanguin, cet auteur n'a pas constaté cette solubilité de l'antitrypsine dans l'éther, l'alcool éthylique ou l'acétone. Elle serait seulement un peu affaiblie par insolubilisation partielle. Ce ne serait pas un lipoïde d'après Kawashima.

Mlle Kalaboukoff et Emile Terroine (1) n'ont pas observé de modifications de la digestion par la trypsine sous l'influence de l'ovolécithine.

Cobliner (53) a repris récemment les travaux de Schwartz que nous citons plus haut.

Il agitait le sérum avec de l'éther ou le desséchait après dialyse et extrait dans le Soxhlet à l'éther, au chloroforme, à l'éther de pétrole.

Le sérum, ou la sérumalbumine précipitée et soumise au même traitement, n'avaient subi aucune modification de leur pouvoir anti fermentatif.

Il a constaté comme Schwartz, que ces substances, traitées par l'huile d'olives, subissent un accroissement d'activité, mais qui persiste après chauffage à 65°, différant en cela de l'antitrypsine qui est détruite ou considérablement diminuée à cette température.

En outre, Cobliner fait remarquer que dans les cas pathologiques dans lesquels les lipoïdes du sang augmentent : syphilis, chloroformisation, le pouvoir antitryptique n'est pas modifié.

(1) Mlle KALABOUKOFF ET EMILE TERROINE. *Sur l'action de la lécithine sur les ferments*. C. r. Biol. t. LXII, 26 oct., 7 et 14 déc. 1907.

Cobliner conclut de ses expériences, qu'il ne semble pas que l'on puisse établir aucune relation entre l'antitrypsine et les lipoides. Le pouvoir antitryptique du sérum se rapproche bien des diastases (1).

Nous n'avons constaté aucune action antitryptique de la lécithine. 0, gr. 50 de lécithine puré d'œuf (Poulenc), étaient émulsionnés dans 10 cc. d'eau salée. De cette émulsion 1cc. 0,5, 0,1... et les dilutions successives dans l'eau salée n'empêchaient nullement la digestion du lait par la trypsine.

NATURE INTIME DES RAPPORTS ENTRE LE FERMENT TRYPTIQUE ET SON ANTICORPS.

Les données précédentes, nous permettent maintenant d'aborder la question du mode d'union du ferment tryptique et de l'antitrypsine. Diverses opinions ont été soutenues : activité fermentative, combinaison chimique, réaction comparable à la liaison des toxines et des antitoxines, phénomène colloïdal.

Les faits observés ne permettent pas d'admettre l'action *fermentative*, qui consisterait dans la transformation de la trypsine en protrypsine-inactive ; d'ailleurs, les rapports quantitatifs assez rigoureux qui existent entre les deux éléments de la réaction, excluent l'hypothèse d'une action fermentative.

(1) JACOBY (*Biochem. Zeitschr.* t. IV. 1907) qui admet l'existence des antiferments, pense cependant qu'il y a dans le sérum des substances probablement dialysables, qui supportent l'ébullition, et peuvent fixer mécaniquement le ferment. Cet auteur rattache les ferments au groupe des toxines, le sérum serait donc actif contre ces dernières en dehors même de la présence d'antitoxines spécifiques.

S'agit-il d'une combinaison *chimique* ? On sait que Ehrlich a édifié une théorie chimique de l'action réciproque des toxines et antitoxines.

Si l'on appliquait à l'antitrypsine la théorie d'Ehrlich, il faudrait admettre que la combinaison des groupes fonctionnels ou chaînes latérales de ces deux substances se produit dans des proportions définies.

Hedin (109) considère l'action antitryptique comme très comparable à la neutralisation d'une toxine par l'antitoxine correspondante. Il insiste sur l'irréversibilité du phénomène.

Kurt Meyer (164) déduit également de ses expériences l'analogie d'action avec l'union de la toxine et de l'antitoxine.

La saturation de la trypsine par l'antitrypsine suit en effet une progression « stœchiométrique », comme dans les phénomènes précédents.

D'autre part, dans la saturation fractionnée de la trypsine par l'antitrypsine, on observe le phénomène de Danysz, c'est-à-dire qu'une quantité définie de sérum, empêchait l'action d'une plus grande quantité de trypsine, lorsque celle-ci était ajoutée d'un seul coup, que dans les cas où l'on ajoutait la trypsine en plusieurs fois.

Kurt Meyer n'a pas observé d'augmentation du pouvoir empêchant, en faisant agir, pendant un certain temps, le sérum sur la trypsine. Les résultats n'ont pas été modifiés.

L'auteur, sous l'influence des idées d'Ehrlich, a essayé de détruire par la chaleur les propriétés fermentatives de la trypsine, tout en conservant son action fixatrice sur

l'antitrypsine. Les tentatives de formation d'un trypanoïde n'ont pas abouti.

Victor Henri (110) admet que tous les corps qui agissent dans les phénomènes d'immunité, sont des *colloïdes*, et que par suite les réactions d'immunité obéissent aux lois générales des actions entre les colloïdes.

Les solutions colloïdales présentent des propriétés toutes spéciales, qui les rattachent par transition insensible d'une part aux solutions vraies, et de l'autre aux systèmes hétérogènes.

Graham, qui a séparé le premier les colloïdes des substances cristalloïdes, avait observé qu'elles ne dialysaient pas à travers les membranes animales. Il y a des exceptions, comme Arthus (1) l'a montré pour l'invertine.

Résumons, d'après Victor Henri, les propriétés générales des colloïdes.

Toute solution colloïdale est formée de granules extrêmement petites, ultra-microscopiques, ayant de $1/10$ à $1/100$ de μ de diamètre, en suspension dans un liquide ; le colloïde, est tout entier constitué par ces granules ultra-microscopiques. Les granules sont agités de mouvements d'oscillations continuels, mouvements browniens.

La composition chimique des granules est très variable et en rapport avec la composition du liquide dans lequel ils se trouvent.

La plus importante des lois qui ont trait aux colloïdes est la loi d'adsorption.

Le phénomène d'adsorption est constitué par la fixation

(1) ARTHUS. *Archives physiol.* 1898.

sur le granule colloïdal d'une autre substance qui se trouve en liberté dans le milieu liquide.

L'adsorption est un phénomène irréversible.

Si l'on ajoute dans une solution colloïdale d'albumine, du chlorure de calcium et qu'on enlève le calcium par dialyse, par lavage prolongé et par précipitation avec un oxalate ou un fluorure, on trouve encore du calcium dans les granules de l'albumine.

Les granules colloïdaux sont toujours chargés d'électricité ; tous les granules d'un colloïde portent une charge de même signe ; ce signe varie d'un colloïde à un autre et peut se modifier sous l'influence de la composition du milieu intergranulaire, ainsi l'albumine d'œuf, colloïde négatif, laissée en contact avec un sel de calcium et ensuite soigneusement dialysée, devient un colloïde positif.

Les travaux de Jean Perrin, ont montré que cette électricité est due à des phénomènes d'électrisation de contact et suit les mêmes lois que celle-ci.

Les électrolytes exercent une action très intense et constante sur tous les colloïdes. L'addition d'un électrolyte à une solution colloïdale modifie la composition des granules.

La charge électrique est augmentée, diminuée, ou même changée de signe ; enfin, pour une concentration suffisante, les granules s'agglomèrent, forment des amas, la solution devient opalescente, puis des flocons visibles à l'œil nu se forment et on observe la précipitation du colloïde.

L'action des électrolytes sur les colloïdes s'explique

par la neutralisation des charges électriques des granulations, produite par les ions des électrolytes ; lorsqu'un colloïde précipite, les granules ne sont pas chargés, ils sont neutres (Hardy).

Les colloïdes différents ont une très grande affinité les uns pour les autres.

Lorsqu'on mélange deux colloïdes, il se forme très souvent des associations, ou comme on dit : « des complexes colloïdaux », les deux colloïdes s'unissent et la solution acquiert des propriétés nouvelles différentes de celles des solutions constituantes.

Il était donc intéressant de relever la charge électrique des différentes humeurs de l'organisme, celle-ci expliquant dans une certaine mesure les réactions réciproques qui s'y produisent.

Iscovesco, trouve dans le sérum sanguin deux albumines, l'une électropositive, l'autre électronégative. Les globulines sont toutes électropositives. Dans le plasma, au contraire, il y a deux globulines, électropositive et électronégative.

Le liquide péritonéal contient, comme le sérum, des globulines électropositives et des albumines électronégatives.

Dans un cas de péritonite tuberculeuse, Iscovesco et Monier-Vinard ont trouvé des globulines électronégatives.

Calvé et Iscovesco, dans le pus d'abcès froid, mettent en évidence des colloïdes négatifs.

Les lipoides, (1) suspension de savons, graisses, lécithines, sont électronégatifs.

(1) STOEDER. th. 1908.

La plupart des albuminoïdes sont électronégatifs sauf la caséine qui dans certains cas est électropositive.

Iscovesco attribue l'action empêchante du sérum sanguin sur le suc gastrique à des précipitations dues aux réactions entre les colloïdes du sérum et les colloïdes positifs du suc gastrique. Il a montré que le plasma est beaucoup plus actif à ce point de vue que le sérum, celui-ci contenant en outre des globulines négatives. Le suc pancréatique, à l'inverse du suc gastrique ne contient que des colloïdes négatifs. Les colloïdes de même signe ne précipitent pas, à l'inverse de ceux de signe contraire. On peut considérer l'antitrypsine comme un colloïde de même charge et de signe inverse de la trypsine.

Les actions diastasiques relèvent des lois qui régissent les colloïdes. D'après Victor Henri et Mlle Philoche les diastases sont des « catalysateurs colloïdaux spécifiques ».

Pour que la trypsine agisse sur les substances colloïdes il faudra que ces corps contre lesquels elle est active soient adsorbés par les granules ultramicroscopiques des ferments.

Trois facteurs entrent en jeu dans cette réaction (1).
1° La vitesse d'adsorption ; elle est fonction de la vitesse de diffusion du corps considéré vers les granules de la diastase.

Les granules du colloïde sont adsorbés lentement par les granules de la diastase.

2° L'intensité d'adsorption qui dépend de la nature des corps en présence et de la concentration de la sécrétion.

(1) STOEDELTH. 1908.

3° La vitesse du processus chimique. La réaction chimique se passe au niveau de chaque granule, et la vitesse de la réaction, qui ne dépend pas de la concentration du corps dans le liquide intergranulaire, dépend de la concentration dans la zone d'adsorption qui entoure chaque granule diastasique.

On peut, comme le fait Gengou (1), assimiler les actions empêchantes à des phénomènes d'adsorption.

Le phénomène d'adsorption d'un colloïde par un autre aboutit à une coagulation, ou à une agglutination.

L'antitrypsine se fixant sur la trypsine la rend inactive contre les albuminoïdes. Elle sert de centre d'adsorption, soit pour la coagulation, soit pour la précipitation du ferment.

Cette explication est fort intéressante, car elle nous permet de mieux concevoir la nature physique de l'antitrypsine et ses rapports avec le ferment qu'elle inhibe.

Cette nature colloïdale de l'antitrypsine explique l'atténuation que cette propriété subit du fait de la température. Comme l'ont montré Victor Henri et Mlle Cernovodeanu (2) le chauffage produit des modifications des colloïdes du sérum. Un sérum chauffé donne avec l'hydrate de fer colloïdal une précipitation beaucoup plus marquée qu'auparavant ; tout se passe comme si les granules colloïdaux du sérum étaient devenus moins stables, comme s'ils avaient augmenté de volume.

(1) GENGOU. *Arch. intern. de physiol.* t. 7 p. 205. 1908.

(2) HENRI et M^{lle} CERNOVODEANU (Différences entre le sérum chauffé à 56° et le sérum normal). Critique des théories qui admettent l'existence des alexines. C. R. Biol. Séance 20 mai 1905.

Mayer (1) a étudié à l'ultra-microscope les modifications progressives que subit l'albumine chauffée. Avant le chauffage elle contenait des petits grains très ténus. Le chauffage fait apparaître des grains très brillants, les granules s'accroissent 2 à 2, 3 à 3. Ils forment des files et des amas.

Les mouvements browniens persistent. On comprend que de semblables modifications puissent en déterminer d'autres dans l'intensité des réactions entre colloïdes.

Possédant les mêmes propriétés que les colloïdes, il est vraisemblable que l'antitrypsine s'unit au colloïde qu'est la trypsine, comme font ces substances, c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas de réactions chimiques rigoureuses. Il se forme des complexes colloïdaux.

Ces propriétés la rattache aux ferments, aux toxines, aux antitoxines, aux anticorps en un mot, et c'est ce qui paraît le plus important au point de vue physiologique et pathologique.

(1) A. MAYER. C. r. Biol 6 et 20 Juillet 1907.

CHAPITRE X

ORIGINE DE L'ANTITRYPSINE.

L'origine des anticorps reste encore mystérieuse. Gengou (1) a soutenu que l'alexine provient des leucocytes, conformément aux idées de Metchnikoff sur le rôle des globules blancs dans le mécanisme de l'immunité.

Les anticorps bactériolytiques se formeraient dans les organes hématopoiétiques : rate, moelle osseuse, ganglions lymphatiques, suivant Pfeiffer et Marx (2), Marchoux et Salimbeni, Wassermann (3), Levaditi (4). Kraus et Levaditi avaient montré le rôle des leucocytes dans la formation des précipitines, les extraits d'organes n'acquérant aucun pouvoir précipitant, sauf l'épiploon (après injections intrapéritonéales de sérum de cheval, mais non après injection dans la circulation générale. Kraus et Schiffmann (5).

Les agglutinines, d'après les expériences de Kraus et Schiffmann, apparaissent dans le système circulatoire ; les organes n'en contiennent à un certain moment que par rétention. Ces auteurs ayant observé que les élé-

(1) GENGOU. *Ann. Inst. Pasteur*, février et avril 1901.

(2) PFEIFFER et MARX. *Zeitschr. f. hyg.* 1898.

(3) WASSERMANN. *Berl. Klin. Woch.* 1898, n° 10.

(4) LEVADITI. *Ann. Inst. Past.* 1904.

(5) KRAUS ET SCHIFFMANN. *Ann. Inst. Past.* mars 1906.

ments figurés du sang ne fabriquent ni agglutinine ni agglutinogène placent dans les endothéliums vasculaires l'origine de ces anticorps.

Weil et Braun (1), n'ont pu mettre en évidence des agglutinines que dans le rein, peut-être en raison de son rôle éliminateur.

Suivant Metchnikoff (3), les organes hématopoiétiques : rate, moelle des os, ganglions lymphatiques fabriqueraient des anticorps. Wassermann et Citron affirment leur origine au lieu d'introduction des microbes.

Franz Becht et James Green (3), recherchant l'action hémolytique et agglutinante des humeurs du chien sur les hématies de lapin et de rat, observent que la concentration des hémolysines et agglutinines décroît dans l'ordre suivant chez l'animal neuf : Sérum, lymphé thoracique, liquidé du péricarde, humeur aqueuse (qui contiendrait des traces d'opsonines).

L'immunisation active (chien traité par globules de lapin ou de cheval), accroît proportionnellement la teneur de ces liquides en anticorps. L'immunisation passive augmente la concentration des agglutinines bactériennes dans la lymphé.

Pour Levaditi, Metchnikoff, Beattie, les leucocytes formeraient les opsonines. Wright et Ch. E. Simon, Sleswijk (4) soutiennent une opinion contraire.

(1) WEIL et BRAUN. Peut-on mettre des anticorps en évidence dans les cellules des organes. *Biochem. Zeitschr.* 7 mai 1909.

(2) METCHNIKOFF. Immunité. *Bull. Inst. Pasteur.* 13 juillet 1909.

(3) FRANZ BECHT et JAMES GREEN. *Journ. of infection diseases.* t. VII. 15 janv. 1910, p. 127. 138. Concentration des anticorps dans les liquides organiques des animaux normaux et immunisés.

(4) SLEESWIJK. *Ann. Inst. Pasteur.* Déc. 1907.

Milbit (165), conclut pour les opsonines à la théorie suivante : elles existeraient dans le plasma à l'état de proferments, résultant probablement d'une sécrétion des endothéliums vasculaires. Sous l'influence de substances spéciales venues surtout des organes hématopoiétiques en hyperfonction, et peut-être aussi d'autres organes, le foie en particulier, le corps thyroïde (Marbé), au cours d'une infection, d'une vaccination, d'une immunisation, ce proferment se transformerait en opsonines vraies.

Mais les opsonines sont fort différentes des anticorps que nous étudions et n'ont peut-être pas la même origine.

Nous voyons donc que l'origine des anticorps en général est loin d'être élucidée, qu'il est peu probable qu'il faille la chercher dans les tissus, mais plutôt dans le système vasculaire : globules blancs, organes hématopoiétiques et surtout dans les endothéliums vasculaires.

L'origine de l'anticorps antitrypsine réside-t-elle dans les tissus ou dans le sang ?

Welsch (224) insiste sur le rôle antitryptique de la cellule hépatique. Comme il le rappelle en effet, les travaux de Charrin, de Benech, de Cassaët et Féré, Jardet, Nivière, Albertini, Hildebrandt, ont montré que les ferments secrétés par la muqueuse des voies digestives produisent des phénomènes d'intoxication, quand on les introduit directement dans l'organisme. Ils seraient neutralisés par le foie.

En faisant circuler dans le foie un sang chargé de ferment pancréatique, il aurait constaté que l'autolyse de ce sang, qui serait considérable avant l'expérience, di-

minue beaucoup ou disparaît à peu près, après le passage dans le foie.

Il en conclut que le ferment pancréatique ou l'entérokinase a été fixé ou neutralisé dans les cellules hépatiques pendant la traversée du foie.

Cette expérience, répétée sur des foies de chiens intoxiqués par le phosphore, ne donne plus ces résultats; au contraire, la cellule hépatique paraît contenir dans ce cas une certaine quantité de ferment dont l'action s'ajoute à celui du pancréas.

Sans contester les résultats de cette expérience et la constatation de l'autolyse du sang, on peut remarquer que la disparition du ferment pancréatique pendant la traversée du foie, ne prouverait pas l'origine hépatique de l'antitrypsine du sérum, mais simplement un rôle fixateur des cellules hépatiques.

Quant à l'origine sanguine, il est peu probable que l'antitrypsine provienne des globules rouges qui n'ont pas les caractères de producteurs de ferments, quoi qu'ils contiennent, d'après Manwaring, une substance antilytique.

Il semble peu probable, de prime abord, qu'il faille mettre en cause les globules blancs, puisque ces éléments manifestent (du moins les polynucléaires) une fonction tryptique marquée. Il faut plutôt les considérer, nous l'avons vu, comme les antigènes qui déterminent la production de l'antiferment.

Est-elle produite par l'autre variété de globules blancs, les mononucléaires du sang, ou bien par les endothéliums vasculaires? Aucune expérience probante rapportée par ses auteurs ne nous permet de l'affirmer.

L'origine du pouvoir antitryptique étant encore inconnue et celle des anticorps d'une manière générale, étant très discutée, nous avons entrepris quelques expériences pour rechercher, si dans les tissus, ou dans l'appareil circulatoire, on pouvait mettre en évidence une quantité d'antitrypsine plus considérable que dans le sérum.

Il nous semblait, si la chose était possible, que la partie de l'organisme où l'on trouverait la plus forte proportion d'antitrypsine pourrait être considérée, dans une certaine mesure, comme le lieu probable de sa formation.

EXAMEN COMPARATIF DU SÉRUM DE DIVERS VAISSEAUX.

Nous avons recherché si dans le sang extrait de divers vaisseaux on pouvait mettre en évidence une plus forte proportion d'antitrypsine.

Nous supposons, que si celle-ci se formait dans les viscères abdominaux, dans le foie ou dans certaines glandes vasculaires sanguines comme les surrénales, le sang de la veine porte ou de la veine cave inférieure devait être plus riche en antitrypsine.

Nous donnons ci-dessous les résultats obtenus.

Chien n° 1.—Le sang est centrifugé aussitôt après la prise. Le sérum provenant des vaisseaux suivants : Carotide primitive, veine cave inférieure, veine cave supérieure, jugulaire externe, jugulaire interne, nous a donné un chiffre identique : 0,006.

Chien n° 2.— Veine fémorale = 0,009

Veine porte = 0,009

Artère fémorale = 0,008

Donc une légère différence en faveur du sang artériel. Mais elle est assez minime pour pouvoir résulter de l'expérience elle-même.

On peut objecter, il est vrai, que la rapidité de la circulation est telle que la teneur en antiferments peut s'uniformiser en peu de temps, si la production n'en est pas très abondante.

Nous remarquerons cependant, que le sang du foie n'est pas différent à ce point de vue du reste de la circulation, contrairement aux idées de Welsch qui plaçait l'origine de l'antitrypsine dans cet organe.

GLOBULES ROUGES. — Si l'on isole les diverses parties du sang on constate l'absence d'action empêchante par le caillot.

Sérum, 0,002.

Le caillot est lavé deux fois à l'eau salée, trituré de façon à le briser, et dilué.

0,1 — 0,05 — 0,01, sans pancréatine: 0.

0,1 — 0,05 — 0,01 — 0,005 — 0,001 avec pancréatine : digestion.

D'autre part, il ne nous a pas semblé que la dissolution des globules rouges dans les sérums étudiés fit varier sensiblement leur pouvoir antitryptique.

Tout au plus provoquait-elle une certaine diminution si l'hémolyse était très intense.

ORGANES HEMATOPOIÉTIQUES. — Les expériences que nous avons rapportées plus haut nous ont montré qu'une forte saignée peut provoquer chez le lapin une augmentation brusque et temporaire de l'antiferment.

On peut se demander s'il n'y a pas là une excitation d'organes producteurs de l'antitrypsine.

TISSUS ET ORGANES. — Nous avons cherché de la manière suivante si l'on pouvait mettre en évidence une action empêchante des organes et des tissus :

Une quantité déterminée de l'organe à examiner (1 gr.) est pesée, après lavage à l'eau courante pour enlever le sang, puis broyée au mortier et diluée dans une quantité donnée d'eau salée (10 cc.). En faisant des dilutions comparables d'une quantité identique de sérum nous avons recherché si un de ces organes ou tissus possédait un pouvoir antifermentatif.

Chez le cobaye aucun des organes examinés n'empêchait la digestion : ganglions mésentériques, rate, foie, moelle osseuse fémorale, cœur, capsules surrénales, pancréas.

Chez le chien, même résultat négatif avec les ganglions mésentériques, la rate, le foie, la moelle osseuse fémorale et le corps thyroïde.

Nos expériences ne comportent pas de conclusion positive.

Les organes ne paraissent pas s'opposer à la digestion tryptique, cette propriété semble appartenir uniquement au sérum sanguin.

Nous avons constaté d'autre part que le sang des divers vaisseaux (en particulier de la veine porte) ne présentait pas de différences quant à sa teneur en antiferment.

On ne peut donc choisir actuellement entre les diverses hypothèses :

Proferment formé dans les organes et transformé dans le sang en antitrypsine.

Secrétion du ferment dans l'appareil circulatoire, par les endothéliums vasculaires, en particulier.

Nous avons vu que le prélèvement d'une grande quantité de sang, par saignée, peut être suivi d'une élévation très marquée du chiffre de l'antiferment. Il est possible qu'il s'agisse dans ces cas, d'une excitation formatrice portant sur les organes hématopoiétiques.

CHAPITRE XI

ROLE DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE. ACTION PATHOGÈNE DE LA TRYPSINE

L'action pathogène de la trypsine a été étudiée par Achalme (6). Il a observé, à la suite d'injections de pancréatine chez le cobaye, des lésions locales très intenses : gonflement rapide autour du point d'inoculation, œdème gélatiniforme rosé, analogue à celui que détermine le vibron septique. Il se produit une eschare cutanée.

Le même auteur a constaté également les phénomènes généraux qui suivent l'inoculation. La trypsine dont il s'est servi tuait le lapin par mort subite en résolution à la suite d'une injection intraveineuse de 7 à 8 cc. d'une solution à 5 %. Lorsque la mort était moins rapide elle produisait toujours un abaissement thermique marqué. (Communication orale).

Lesage, Tarchanoff, qui ont repris ces expériences, signalent : l'accélération des battements cardiaques, l'hypotension artérielle, le ralentissement respiratoire, la dyspnée, parfois la mort, à la suite des injections intraveineuses de trypsine.

Loeper et Esmonet (147-148) ont employé une voie d'introduction moins brutale. Ils ont fait ingérer la tryp-

sine aux animaux ou l'ont introduite directement avec la sonde dans la cavité intestinale (0,25, 0,30, 0,50 par kilogr. d'animal).

Ils n'ont constaté aucun des symptômes décrits par les auteurs précédents, sauf l'accélération des battements cardiaques. Ils ont observé des modifications du sang et des troubles de la circulation générale.

Les modifications sanguines portent sur le nombre des éléments et sur la coagulation qui est retardée (beaucoup moins que lorsqu'on emploie la voie veineuse). Le chiffre des leucocytes s'abaisse pendant les 24 premières heures puis s'élève, pouvant atteindre jusqu'à 30.000 si l'on continue à administrer du ferment. Les hématies ont, dans un cas, subi une légère augmentation de nombre quelques heures après l'ingestion, mais en général, leur nombre s'abaisse à partir de la 3^e ou de la 4^e dose de 700.000 à un million d'éléments.

Le sucre du sang est augmenté.

Les modifications de la nutrition générale sont assez marquées. L'amaigrissement, qui peut atteindre 800 gr. en 5 à 6 jours chez un lapin de 2 kgr. 500 à la suite des injections intraveineuses, est encore notable à la suite de l'introduction par voie digestive (jusqu'à 200 et 220 grammes).

Lœper et Esmonet signalent d'autres troubles de nutrition : l'albuminurie, la peptonurie, la glycosurie. Il y avait assez fréquemment urobilinurie, indicanurie (probablement en rapport avec les flux diarrhéiques).

Les sulfoconjugués étaient augmentés.

Ces phénomènes étaient surtout marqués lorsqu'on

augmentait la résorption digestive de la pancréatine en irritant la muqueuse gastrique ou intestinale, ou lorsque l'on créait un obstacle à l'évacuation.

Les recherches de Fürth et Schwarz (98) sur l'influence des injections intrapéritonéales de trypsine sur l'élimination azotée et la destruction des matières azotées semblent mettre hors de doute que la toxicité de la trypsine n'est pas la conséquence d'une protéolyse des tissus.

Les auteurs qui admettent la présence de ferments protéolytiques en abondance dans le tissu cancéreux, ont pensé que ceux-ci pourraient constituer le poison qui produit la cachexie cancéreuse. Hansemann objecte que s'il en était ainsi, la destruction des cellules cancéreuses par les rayons X ou le radium, devrait produire la cachexie. Blumenthal a remarqué en effet, une influence délétère sur l'organisme, de l'amaigrissement, lorsque l'on détruit ces tumeurs par les rayons Röntgen, surtout lorsqu'il s'agit de tumeurs volumineuses. Nous verrons plus loin que ces phénomènes se produisent en dehors de l'irradiation des cancers.

Le ferment protéolytique des leucocytes, analogue à la trypsine, comme nous l'avons vu précédemment, peut également causer des troubles organiques. Il est normalement neutralisé par l'antitrypsine du sérum et probablement éliminé en partie par les urines.

La réaction antitryptique nous apparaît comme un processus de défense contre l'exagération du ferment tryptique, et en effet, nous avons vu que toutes les fois qu'il y a mise en liberté dans l'organisme de ferments tryptiques, le pouvoir antitryptique s'élève parallèlement.

Mais que celui-ci soit très abondant en un point ou que la réaction antitryptique soit insuffisante, des accidents pourront apparaître. Localement, la désintégration des leucocytes s'accompagne de digestion des tissus, de formation d'un abcès. Dans la circulation générale, il est possible qu'un certain nombre des phénomènes attribués, soit à l'action des toxines microbiennes, soit à une réaction de l'organisme, la fièvre par exemple, puissent relever en partie de l'action des ferments tryptiques.

Comme le fait remarquer Kantorowicz (129), jusqu'à présent on était habitué à ne considérer comme nuisibles que les bactéries, les leucocytes et leurs enzymes étant considérés comme des facteurs de guérison.

La théorie des antiferments nous force à modifier cette opinion.

Avec quelque exagération, nous semble-t-il, Kantorowicz voit dans l'excès des ferments leucocytaires une action nuisible, presque plus importante pour la vitalité des tissus que l'invasion bactérienne.

Il remarque que les bactéries qui interviennent dans les processus suppuratifs sont incapables de provoquer la fonte des tissus.

Si on introduit, dit-il, dans une culture bactérienne, des fragments d'organes stériles et qu'on les met à l'étuve, on ne constate pas macroscopiquement de résultats appréciables.

Le pus des abcès stérilisé par des antiseptiques ou chauffé à 50° digère au contraire les tissus.

C'est de la même façon, que d'après Frédéric Müller, les choses se passent dans la pneumonie.

Les ferments leucocytaires mis en liberté après désintégration des leucocytes, digèrent complètement le contenu des alvéoles pulmonaires.

L'expérience suivante est caractéristique. Un fragment de poumon atteint de pneumonie fibrineuse fut digéré en 2 à 3 jours à l'étuve jusqu'au tissu fibreux, alors qu'un fragment de pneumonie caséuse tuberculeuse ne présentait aucune modification.

Dans le pus inactivé, c'est-à-dire dont on a détruit le ferment par chauffage à 80°, il ne se produit pas plus de destruction que dans la solution physiologique.

Cependant Kantorowicz n'a pu obtenir une destruction des tissus, par injection dans l'oreille du lapin de pus stérile.

Mais il pense que dans ce cas, le pus injecté entrave à peine l'apport du sang, et est résorbé sur place, tandis que les parois de l'abcès sont infiltrées de leucocytes qui se renouvellent constamment.

Localement, le ferment protéolytique, résultat de la désintégration leucocytaire, produit donc des effets nuisibles qui sont comparables à ceux que nous avons attribué plus haut à la trypsine d'après les expériences d'Achalme.

Kantorowicz (128) insiste surtout sur l'action nuisible du pus. Il observe que la trypsine est un bon milieu de culture pour les bactéries et qu'elles ne s'y dissolvent qu'après action de la chaleur à 75°. Il remarque, qu'après chauffage à cette température, les bactéries qui ne prennent pas le Gram sont détruites, les autres résistent.

L'antiferment des cocci est thermostable, celui des colibacilles se détruit vers 70°.

Nous croyons qu'il faut rester dans de justes limites et ne pas accuser le ferment protéolytique de tous les accidents que l'on observe au cours des abcès. La formation des collections purulentes est un processus utile, l'afflux des globules blancs limite l'invasion microbienne, et c'est grâce à la digestion des tissus par les protéases leucocytaires, que le pus peut venir se frayer passage à l'extérieur, par un processus de guérison spontanée, et éliminer les cadavres microbiens et leucocytaires.

Jochmann a montré l'action irritative du ferment leucocytaire qui pénètre dans le sang. Kantorowicz insiste sur les résultats analogues fournis par l'expérience clinique : élévation de température au cours de la formation de celui-ci ; chute brusque de la fièvre après incision de l'abcès ; cette chute ne serait pas due à la cessation de la pénétration des toxines, car les bactéries restent dans les tissus après l'incision des abcès, mais à ce que le ferment protéolytique leucocytaire ne serait plus résorbé.

Il faut cependant remarquer que la collection du pus se signale par la sédation des phénomènes généraux et locaux.

Kantorowicz ajoute encore que sans action bactérienne, la résorption des débris cellulaires après lésions sous-cutanées provoque une légère ascension thermique que l'on peut attribuer aux enzymes résorbées.

Comme l'avaient déjà montré Roger et Cadiot, l'injection de sang défibriné produit toujours une élévation thermique, et pendant la défibrination il semble qu'il y ait une destruction leucocytaire.

La notion de ces *fièvres par ferments leucocytaires* est intéressante à dégager de celles qui sont dues à la pénétration dans les vaisseaux des bactéries ou de leurs toxines.

Fiessinger et P. L. Marie (88) montrent qu'elle peut expliquer les fièvres aseptiques, en particulier celles qui suivent la résorption des collections sanguines.

Dans les grands traumatismes avec épanchement sanguin, on peut observer une élévation thermique que Billroth rapportait à la production de leucine, Schmiedeberg à une histozyme, que Pillon (1) rattache enfin à l'influence des globules blancs.

Les hémorragies méningées, les hémothorax peuvent s'accompagner également de fièvre en dehors de toute suppuration.

Certaines modifications urinaires paraissent relever de l'influence des ferments protéolytiques, et tout d'abord le pouvoir de digestion de la fibrine acquis par l'urine, suivant Jochmann, au moment de la résolution de la pneumonie. L'augmentation des peptones, marquée surtout dans les suppurations et les affections pyogènes semble en être une autre conséquence. Elle serait fréquente dans l'empyème et les péritonites suppurées pour Maixner. Les albumoses s'observeraient dans la leucémie (Küttnitz), la pneumonie ; dans cette dernière affection on pourrait trouver jusqu'à 4 gr. d'albumoses au moment de la défervescence.

A côté de cette action générale à point de départ lo-

(1) PILLON, *C. R. Biol.*, 9 mars 1896.

cal, il est des cas dans lesquels les ferments protéolytiques ne sont pas résorbés, mais produits directement dans le sang par la cytolyse leucocytaire.

Dans les maladies infectieuses avec leucocytose il pourrait en être ainsi, mais la réaction antitryptique intervenant rapidement neutraliserait l'action nuisible.

La même cytolyse leucocytaire paraît être le point de départ de la *fièvre radiothérapique*, car l'on sait l'influence très marquée que les rayons Röntgen exercent sur les éléments du sang. Krause a observé des poussées thermiques de 39° ou 40° après cent cinquante minutes de rayonnement.

Linser signale, après des séances répétées de radiothérapie chez certains leucémiques, de la diarrhée, de l'albuminurie, l'amaigrissement, la somnolence. Il compare ces phénomènes à ceux auxquels donnent lieu les injections intraveineuses de trypsine. A la suite de séances de radiothérapie chez un diabète pancréatique, nous avons observé de l'abattement, une fatigue considérable, le jour de l'irradiation, et deux ou trois jours après de la diarrhée, phénomènes qui coïncidaient avec une destruction sanguine considérable.

Il existe des affections, dans lesquelles, d'une manière permanente, existe une grande quantité de ferment leucocytaire dans le sang circulant, nous voulons parler des leucémies myéloïdes, dans lesquelles on a montré, comme nous l'avons vu, une grande activité protéolytique des globules blancs. Jochmann admet que le leucémique s'intoxique avec ses ferments leucocytaires mis en liberté.

Ce phénomène doit s'accompagner de réaction inverse de la part du sérum, et en effet on a signalé l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum dans cette affection.

En est-il toujours ainsi, la réaction antitryptique peut-elle, à un moment donné, devenir insuffisante et de nouveaux accidents apparaître ? ●

Fiessinger et P. Louis Marie (84) rapportent un cas de leucémie myélogène pour lequel on pourrait y penser.

Dans le cas qu'ils étudient, la cytolyse leucocytaire était certainement très marquée, la quantité d'acide urique éliminé atteignait jusqu'à 3,57, et l'on sait que son augmentation est, jusqu'à un certain point, proportionnelle à l'intensité de la désintégration leucocytaire.

Les globules blancs gardaient, même en présence du sérum, leur pouvoir protéolytique (1). Il y avait donc dans ce cas, une augmentation considérable de la quantité de ferment, ou diminution de l'antiferment.

Des hémorragies s'étaient produites et ne pouvaient être enrayées, malgré une coagulation sanguine normale.

Les auteurs se sont demandés s'il n'y avait pas lieu d'attribuer ces hémorragies qui se produisent au niveau des lymphomes, à une véritable digestion de la paroi des vaisseaux, due à l'insuffisance d'antiferment ou à l'excès du ferment, et de comparer les hémorragies abondantes de la leucémie aiguë avec celles que l'on observe localement dans la pancréatite hémorragique.

(1) Il en était de même dans le cas rapporté par TIXIER et JEAN TROISIEUX *Gaz. hop.* 1^{er} Février 1910.

On sait que dans la pancréatite, on a attribué un rôle important à la digestion des capillaires par le ferment tryptique.

Les auteurs ont expérimenté sans résultat chez le lapin, les injections intraveineuses et même intracarotidiennes de trypsine isotonique, n'ont pas produit de ruptures vasculaires, mais un peu d'anémie seulement.

Il faut remarquer que dans ce cas la réaction de l'antiferment est très rapide.

L'étude du pouvoir antitryptique nous semble, d'après l'examen des faits précédents, dépasser comme intérêt celui qui peut s'attacher simplement à l'étude biologique d'un anticorps dont l'antigène fait partie de l'organisme qui le produit, mais il nous paraît qu'il s'agit d'une fonction indispensable à l'organisme, et dont la suppression pourrait être suivie des accidents les plus graves.

Il est possible que normalement il joue un rôle dans le métabolisme régulier, comme le pense Kurt Meyer (163).

Mais dans les cas pathologiques où la cytolyse leucocytaire est très marquée, il joue le rôle d'un véritable contre-poison contre les ferments résorbés. Le pouvoir antitryptique du sérum empêche l'intoxication par la trypsine.

CHAPITRE XII

VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA RÉACTION.

VALEUR DIAGNOSTIQUE. — C'est surtout pour le diagnostic du cancer que l'on a utilisé la recherche du pouvoir antitryptique. Les opinions des auteurs sont contradictoires au sujet de la valeur de la réaction.

Brieger et Trebing (42) admettent que cette réaction, bien que non spécifique, est utilisable pour le diagnostic différentiel. Suivant Brieger (1), l'antiferment peut être augmenté dans le sang des cancéreux avant que l'on puisse cliniquement constater le cancer. La réaction n'existe pas dans les tumeurs bénignes. Elle permettait d'apprécier les résultats de l'opération et de prévoir la récurrence.

Braunstein (37) pense également qu'elle donne des indications précieuses et cite plusieurs cas caractéristiques.

Un cas de rhumatisme montrait une réaction très augmentée (procédé de Marcus 1 : 9), un artérioscléreux avait un pouvoir normal (1 : 6). Tous deux succombèrent avec des hémorragies intestinales. Le premier avait

(1) BRIEGER. IV^e Congrès de physiothérapie 1910.

un cancer de la petite courbure, le deuxième un ulcère de l'intestin.

Deux malades avaient de l'ascite et une tumeur de l'ovaire. Le pouvoir antitryptique de l'un était 1 : 7, un peu au-dessus de la normale et un mois après 1 : 13, forte augmentation. L'autre avait 1 : 5, chiffre normal. L'examen histologique montra dans le premier cas un cancer et dans l'autre une tumeur bénigne.

Poggenpohl n'attribue pas une valeur absolue à la réaction dans le cancer mais une importance assez grande, car dans 64 affections chroniques diverses, il n'a trouvé une réaction positive que dans 7 cas (11 % des cas).

Il cite quelques cas pour lesquels le diagnostic de cancer considéré comme probable fut ensuite modifié. Le pouvoir antitryptique était normal. Le diagnostic primitif était : cancer de l'estomac 1 : 4 (méthode de Marcus) diagnostic rectifié (kyste du pancréas) — pleurésie hémorragique cancéreuse 1 : 5 (pleurésie tuberculeuse). — Cancer du sein 1 : 4 (mammite chronique). — Cancer de l'estomac 1 : 4 (néphrite azotémique à forme gastro-intestinale). — Cancer de l'estomac 1 : 5 (Ulçère de l'estomac ; deux cas semblables) — Epithélioma de la face 1 : 5 (gomme syphilitique). Sténose cancéreuse de l'œsophage 1 : 2 (OEsophagisme nerveux).

Weinberg et Ugo Mello concluent de leur recherches, portant sur cent cas de cancer, que l'indice antitryptique du sérum n'est pas augmenté chez tous les cancéreux, mais que l'accroissement de l'antiferment peut donner des résultats utiles à l'établissement du diagnostic lors-

que l'on peut éliminer l'hypothèse d'un abcès profond.

A propos de la communication de ces auteurs, Pierre Delbet (1) a cité un cas dans lequel la recherche de l'antiferment avait été très utile. Il s'agissait d'un malade considéré comme un cancer du rectum. Le pouvoir antitryptique était normal et le malade présentant la réaction de Wassermann, fut soumis au traitement antisyphtique et guérit complètement.

Dans sa communication à la conférence internationale pour l'étude du cancer, Weinberg affirme de nouveau la grande valeur diagnostique de la réaction. Il donne une statistique des résultats rapportés par les auteurs qui montre sur un total de 584, 425 cas avec pouvoir antitryptique augmenté et 107 sans augmentation, soit une proportion de 72, 77 % cas positifs.

Un travail récent de J. Ch. Roux et Savignac (194) montre également l'importance du dosage de l'anti-ferment pour le diagnostic du cancer. Leurs recherches ont porté sur les affections du tube digestif.

Une observation de Brieger (41) signale l'intérêt de la réaction pour dépister les métastases. Il s'agissait d'un homme de 42 ans affecté d'un cancer de la petite courbure de l'estomac. La courbe de l'antitrypsine abaissée à la normale, après l'opération remonte au cours de l'année suivante en même temps qu'apparaissaient des foyers métastatiques du foie.

Jochmann (121), Herzfeld, Braunstein, Weil attachent peu d'importance à l'accroissement de l'antiferment, ce-

(1) PIERRE DELBET *Bull. de l'assoc. pour l'étude du cancer.* p. 201 1910.

lui-ci pouvant s'observer en dehors du cancer mais pensent qu'il faut tenir grand compte de l'indice antitryptique lorsque celui-ci est normal ou inférieur à la normale, pour éliminer un diagnostic de cancer.

D'autres auteurs n'attribuent qu'une valeur faible ou nulle à la réaction pour le diagnostic du cancer.

Landois (137) considère l'augmentation de l'antiferment comme uniquement en rapport avec l'ulcération de la tumeur.

Becker, Wiens, Jacob (1), Schorlemmer et Selter (198), ont trouvé l'augmentation du pouvoir antitryptique dans des circonstances très diverses et pensent qu'elle n'offre aucun intérêt diagnostique.

En dehors du cancer, Weinberg a signalé l'intérêt de la recherche de l'antiferment dans le kyste hydatique. Normale dans le kyste hydatique, la réaction devient très élevée lorsque celui-ci suppure, et elle peut être utilisée d'une façon générale pour le diagnostic des suppurations à polynucléaires et leur distinction avec les suppurations tuberculeuses qui n'augmentent pas le pouvoir antitryptique lorsqu'elles ne sont pas infectées secondairement.

Poggenpohl qui l'a trouvée normale dans la pneumonie caséuse, pense que si le fait est confirmé, il peut être utilisé pour le diagnostic avec la pneumonie séro-fibrineuse dans les cas douteux.

Le même auteur signale que la réaction, normale dans la fièvre typhoïde, ne s'élève que lorsqu'apparaît une complication.

Nous n'insistons pas à nouveau sur l'importance que

(1) JACOB. *Münch. Med. Woch.* 6 juillet 1909.

Brieger et Trebing et un certain nombre d'auteurs à leur suite avaient voulu attribuer à l'augmentation de l'antiferment comme signe de dénutrition, comme réaction de cachexie.

Les observations et les expériences que nous avons rapportées précédemment, nous paraissent suffisantes pour que l'on puisse rejeter cette opinion.

Tels sont les résultats des travaux des auteurs.

Nous allons maintenant exposer à quelles conclusions nos observations nous ont amenés.

Le pouvoir antitryptique du sérum peut être diminué, normal, ou augmenté.

La diminution de l'antiferment nous a paru très rare, et les conditions n'en sont pas encore bien précisée.

Nous avons déterminé les variations du pouvoir antitryptique que nous considérons comme normal. Elles présentent une certaine étendue, et il est possible que l'on puisse ultérieurement établir des distinctions suivant que le chiffre est plus ou moins élevé.

Le pouvoir antitryptique « normal » peut en effet s'observer dans des conditions pathologiques assez diverses dont la plupart, en effet, n'ont aucune raison de modifier l'antiferment, l'antigène n'étant pas mis en liberté.

Il nous a semblé intéressant de constater une valeur normale de l'antiferment dans la tuberculose. Le pouvoir antitryptique n'augmente que lorsque survient l'infection secondaire.

La recherche de l'index antitryptique permettra donc d'une part de vérifier si la tuberculose n'est pas sous

l'influence d'infections secondaires et de l'autre pourra avoir une certaine valeur, lorsque l'on hésitera entre tuberculose et bronchite simple, cette dernière affection s'accompagnant d'accroissement de l'antitrypsine.

La bronchite simple peut exister, il est vrai, chez le tuberculeux. Nous avons cependant observé plusieurs cas, dans lesquels un diagnostic de tuberculose au début avait été rectifié ultérieurement, tous les signes ayant disparu. Le pouvoir antitryptique était augmenté et il s'agissait de bronchites simples sans grande réaction, qui faisaient suspecter la tuberculose.

Nous avons observé avec une certaine fréquence, un chiffre normal de l'antiferment, alors qu'il semblait devoir être augmenté.

Des cas de cancers assez nombreux se trouvaient dans ces conditions. Remarquons cependant, que à l'égal des autres auteurs, nous n'avons pas constaté de pouvoir antitryptique bas chez les cancéreux. Mais il est évident qu'il peut être normal, et que d'autres affections s'accompagnent d'une augmentation de l'antiferment.

Un examen rapide des résultats obtenus pourrait donc conduire à dénier à la réaction toute valeur diagnostique dans les cancers.

Mais nous savons qu'il n'existe guère en médecine de signe pathognomonique, et que les faits ont besoin d'être interprétés.

Justement, les autres affections qui augmentent l'antiferment peuvent le plus souvent être différenciées du cancer.

Les tumeurs bénignes, les inflammations chroniques,

qui sont souvent d'un diagnostic délicat, ne font pas varier l'antiferment.

Nous croyons donc pouvoir affirmer, que dans certaines conditions, l'observation d'un pouvoir antitryptique augmenté, peut avec un degré de certitude égal à celui qu'offrent les diverses méthodes de laboratoire que nous utilisons journellement, faire pencher la balance en faveur du cancer.

Ce résultat nous paraît de grande importance, car il n'existe pas actuellement de méthode de laboratoire, susceptible d'aider le clinicien à formuler un diagnostic de cancer, d'après l'examen du sang.

Lorsqu'on suspecte une tumeur maligne, que l'on hésite entre l'ulcère de l'estomac et le cancer, entre la lithiase et le cancer du foie ou du rein, entre un fibrome et un sarcome de l'utérus par exemple, lorsque le malade ne présente ni complication pulmonaire, ni suppuration, nous croyons que la recherche de l'indice antitryptique possède une grande valeur.

Lorsque l'on soupçonne une suppuration profonde, la réaction peut donner des résultats intéressants.

Des recherches nouvelles nous paraissent nécessaires pour établir, si l'on peut, dans les inflammations d'organes distinguer par cette méthode l'inflammation simple et la suppuration, en particulier si elle peut être utilisée pour le diagnostic de la suppuration appendiculaire, vésiculaire ou salpingienne.

VALEUR PRONOSTIQUE.--Jochmann (124) n'accorde aucune valeur pronostique à la réaction de l'antitrypsine. Brieger (41) pense qu'elle offre de l'intérêt en ce sens qu'elle permettrait de dépister les métastases.

Fiessinger et P. L. Marie préconisent également la recherche du pouvoir antitryptique dans la leucémie myélogène avec hémorragies ; il serait diminué, permettant ainsi aux ferments protéolytiques si abondants dans la circulation au cours de cette affection, d'exercer leur action digestive et en particulier de produire des hémorragies.

Les résultats que nous avons obtenus ne nous permettent pas de tirer des indications pronostiques des variations quantitatives de l'antitrypsine du sérum.

Les résultats obtenus nous ont montré que l'augmentation de l'antiferment pouvait s'observer avec la même intensité dans les cas les plus graves et les plus bénins.

CHAPITRE XIII

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Certains auteurs, en Allemagne surtout, ayant voulu appliquer à la thérapeutique les notions qui découlent du rôle de la trypsine et de l'antitrypsine, nous exposerons sommairement les résultats qu'ils rapportent et que nous n'avons pas vérifiés.

NEUTRALISATION DIRECTE DES FERMENTS PROTÉOLYTIQUES PAR L'ANTIFERMENT.

Ces auteurs, pensant que les phénomènes observés au cours des suppurations étaient en grande partie sous la dépendance du leuco ferment protéolytique résorbé, ont par suite essayé de le neutraliser par son anticorps, l'antitrypsine.

Müller et Peiser après ponction ou incision des abcès, injectaient de l'ascite ou du liquide d'hydrocèle.

Kantorowicz (128), rapporte un certain nombre de cas traités par cette méthode. Il aurait obtenu d'excellents résultats dans les abcès très circonscrits, par incision d'un demi-centimètre, aspiration ou expression du contenu purulent suivi d'injections répétées d'antiferment (liquide d'ascite ou d'hydrocèle stériles) et tamponnement à la gaze imbibée d'antiferment.

Un second groupe de faits, s'est montré au contraire rebelle à l'action des antiferments, ce sont ceux dans lesquels on ne réussit pas à mettre en contact le ferment et l'antiferment. Il n'a pas obtenu de succès avec les furoncles, et les phlegmons diffus ont été aggravés d'une manière considérable. Les mastites à forme infiltrée (3 cas) n'ont pas été améliorées, à l'inverse d'un cas d'abcès mammaire localisé.

Kantorowicz aurait obtenu des résultats très favorables lorsqu'il persistait des fistules intarissables (non osseuses).

Des observations détaillées de Kantorowicz, on pourrait conclure à l'utilité de l'emploi des antiferments dans certains cas bien déterminés, si les faits rapportés par Klotz, ayant trait, il est vrai, à des nourrissons, ne venaient jeter le discrédit sur la méthode.

Cet auteur a employé la leucofermentine de Merck, c'est-à-dire du sérum de cheval préparé par des injections de trypsine, et a obtenu des résultats peu favorables, inférieurs en général à ceux que donnaient les méthodes ordinaires de pansement.

Dans deux cas même, l'extension inattendue des accidents inflammatoires a été suivie de mort.

Un argument en faveur de l'action de l'antiferment contre les leucocytes est fourni par les faits observés par Fiessinger et P. L. Marie (87) dans les méningites suppurées. Le sérum antiméningococcique contient un antiferment qui empêche déjà l'action du ferment protéolytique dans un mélange au 1/8.

Les auteurs ont observé trois fois une baisse rapide

et considérable du pouvoir protéolytique des polynucléaires du liquide céphalo-rachidien, deux jours après l'injection intrarachidienne de sérum antiméningococcique.

A côté de son rôle antimicrobien et antitoxique, le sérum semble également avoir une action favorable en raison de son pouvoir antitryptique, car dans les méningites suppurées, la présence d'une grande quantité de ferment protéolytique libéré ne semble pas devoir être sans action pathogène.

Cette action pourrait expliquer, d'après les auteurs précités, les améliorations nettes et rapides de méningites cérébro-spinales à méningocoques obtenues par injection intrarachidienne de sérums non spécifiques. (Blanc. *Le Caducée* 29 mars 1909).

Contrairement au traitement du cancer par les injections de trypsine préconisé par Beard (d'Edimbourg), Hofbauer a employé des antiferments (sérum bovin, liquide d'hydrocèle), pour neutraliser l'action toxique des ferments protéolytiques du cancer. Cet auteur rapporte avoir obtenu des résultats encourageants.

Il aurait observé la disparition de la tumeur dans deux cas, et sa régression dans six cas (sur 15).

Ses affirmations paraissent avoir rencontré un certain scepticisme à la réunion clinique de Berlin où il a présenté ses malades (*Réun. clin. Berlin* 15 juin 1908).

VARIATIONS PROVOQUÉES DU POUVOIR ANTITRYPTIQUE.

Dans certains cas on peut se demander s'il n'y aurait pas intérêt à provoquer une augmentation du pou-

voir antitryptique, ainsi dans les leucémies avec hémorragies, dans lesquelles le pouvoir tryptique du sang dépasse de beaucoup le pouvoir antitryptique du sérum (Fiessinger et P. L. Marie), dans les suppurations, dans le cancer, si l'on considère que la réaction joue dans ces cas un rôle utile en neutralisant la trypsine en circulation.

Brieger et Trebing (43), avaient cependant rapporté ce fait curieux, que l'administration de la pancréatine par voie buccale diminuait le pouvoir antifermentatif du sang des cancéreux et augmentait celui des personnes bien portantes. La pancréatine était très bien supportée, l'état général s'améliorait, l'appétit augmentait.

D'autre part, Cobliner a vu augmenter le pouvoir antitryptique de chiens dépancréatisés depuis plusieurs mois (et dont l'antiferment du sérum était diminué), à la suite d'ingestion de pancréatine. Il remarque il est vrai, qu'il n'y eut pas de notable diminution du pouvoir antitryptique, après que l'usage de la pancréatine fut cessé.

Il nous paraît curieux de rapprocher de ces résultats les expériences rapportées tout récemment par Loeper et Esmonet (149), qui ont constaté, à la suite d'expériences sur le rat, que l'injection et l'ingestion de pancréatine à ces animaux augmentaient leur résistance contre l'infection tuberculeuse.

Dans la tuberculose humaine l'ingestion de doses assez fortes de pancréatine (de 2 à 4 gr. par jour, en prises de 0 gr. 25) donnait des résultats défavorables chez les tuberculeux cavitaires mais assez bons chez les tuberculeux du 2^e et du 1^{er} degré.

Nous avons vu d'autre part, que la tuberculose, loin d'augmenter le pouvoir antitryptique du sérum comme le pensent plusieurs auteurs, tendrait plutôt à le diminuer.

CONCLUSIONS

1° Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin est une réaction de l'organisme contre l'influence pathogène des ferments protéolytiques.

2° La recherche de ce pouvoir nécessite l'emploi d'une technique assez sûre pour que ses résultats soient comparables, et assez simple pour être d'un usage clinique.

La méthode que nous avons employée utilise un milieu dont les modifications sont facilement appréciables, le lait ; le titrage de la trypsine permet un dosage exact de l'antiferment.

Cette méthode présente, sur les deux techniques suivies antérieurement par la majorité des auteurs, des avantages importants : sur celle de Marcus (sérum coagulé), la facilité plus grande de préparation des milieux, la possibilité du titrage exact de l'activité de la trypsine, sur celle de Fuld (caséine), une plus grande précision dans l'appréciation de la digestion et la possibilité de noter le début de l'action de la trypsine.

Etant donné la complexité des actions diastasiques, ce point est très important.

3° Le pouvoir antitryptique du sérum dénote la présence d'un anticorps, comme le montrent et ses propriétés physico-chimiques et sa production expérimentale chez l'animal sous l'influence d'un antigène. L'antigène nous

paraît être dans la majorité des cas le ferment protéolytique des leucocytes polynucléaires comme le prouvent l'augmentation du pouvoir antitryptique par injection à l'animal de ce ferment, et la constance de la réaction chaque fois qu'il se produit une destruction leucocytaire dans l'organisme (suppurations).

Il nous paraît cependant impossible, actuellement du moins, de rejeter complètement l'action des autres ferments à type de trypsine de l'organisme.

L'action de la trypsine pancréatique, si bien prouvée expérimentalement, paraît peu considérable dans les conditions pathologiques. Le ferment placentaire est discutable. L'existence des ferments protéolytiques des cancers ne s'appuie pas sur des preuves bien certaines. Par contre, nous rejetons absolument l'opinion de Brieger et Trebing, qui admettent comme antigènes les ferments endocellulaires des tissus, et de toutes nos observations il résulte que l'on ne saurait considérer la réaction antitryptique comme une réaction de cachexie.

4° Au point de vue des variations du pouvoir antitryptique, nous pouvons tirer de nos examens qui portent sur plus de 200 sérums les conclusions suivantes dont les applications cliniques nous paraissent importantes :

Le pouvoir antitryptique du sérum normal varie peu.

Il en est de même de la quantité d'antiferment du sérum des sujets atteints d'affections viscérales chroniques et même de la plupart des infections aiguës non suppuratives.

La diminution du pouvoir antitryptique est un phénomène rare qui nous paraît parfois en rapport avec la tu-

berculose, et parfois, ainsi que l'avaient pensé Poggenpohl et Finzi, avec la cachexie.

L'augmentation ne s'observe que dans des conditions bien déterminées. Parmi les infections aiguës : les pneumonies et bronchopneumonies, les congestions pulmonaires aiguës et les suppurations non tuberculeuses.

Parmi les affections chroniques, c'est surtout le cancer qui manifeste le plus souvent une augmentation de l'antiferment, réaction qui sans être spécifique, peut avoir une grande valeur clinique.

En somme, la recherche du pouvoir antitryptique nous paraît devoir être utilisée dans deux circonstances principales : lorsque l'on soupçonne l'existence d'une suppuration cryptogénétique, lorsque le diagnostic de cancer est hésitant (les autres causes d'augmentation de l'antiferment pouvant être écartées).

Vu :

Le Président de la thèse,
HUTINEL.

Vu : *Le Doyen,*
LANDOÛZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Université de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDERHALDEN, A.-H. KOELKER et FL. MEDIGREEANU. — Contribution à l'étude des ferments peptolytiques des cancers et autres tumeurs *Zeitschr. f. physiol. chem.* t. LXII, 1909, p. 145.
2. ABDERHALDEN et L. PINCUSOHN. — Sur la teneur en ferments protéolytiques du sérum de chien dans différentes circonstances. *Zeitsch. f. physiol. chem.* t. LXII, 1909, p. 243.
3. ACHALME. — Mémoire à l'Académie de médecine pour le prix Portal, 1890.
4. — Le rôle pathogène du streptocoque. *Revue générale des sciences*, 15 juin 1893, p. 341.
5. — Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus. *C. r. Biol.* Séance 1^{re} juillet 1899.
6. — Recherches sur les propriétés pathogènes de la trypsine et le pouvoir antitryptique du sérum des cobayes neufs et immunisés. *Annales Inst. Pasteur*, octobre 1901.
7. ACHALME et STÉVENIN. — Sur la technique à suivre pour la détermination du pouvoir antitryptique du sérum. *C. r. Biol.*, 4 mars 1911, p. 333.
8. — Du dosage de la trypsine dans l'évaluation du pouvoir antitryptique du sérum. *C. r. Biol.* 25 mars 1911, p. 480.
9. AMBARD. — Le pouvoir antitryptique du sérum normal a-t-il une valeur diagnostique ? *Semaine médicale*, 4 novembre 1908, n° 45.
10. ASCOLI et BEZZOLA. — Sur le mode d'action de l'antitrypsine du sérum sanguin. *Centralbl. f. Bakter. I. origin.* t. xxxiii, p. 783-786, 1903.
11. — Il contegno del potere antitriptico dello siero di sangue nella pneumonite crupale. *Giorn. della R. Soc. Ital. d'igiene*, t. xxv, mars 1903, p. 121-126.
12. — Les variations du pouvoir antitryptique du sérum sanguin dans la pneumonie. *Berl. Klin. Woch.*, t. XL, 17 avril 1903, p. 391-394.
13. AYRTON (Barbara). — The activation of pancreatic juice. *Quarterly journal of experimental physiology.* II, 1909, 201-217.
14. BAER (de Strasbourg). — Action du sérum sur les ferments intracellulaires. *Arch. f. exp. Pathol. und. Therapie*, t. LXI, 1906, p. 68-91.
15. — Action protéolytique des ferments intracellulaires. *Munch. med. Woch.* 30 octobre 1906. p. 2150
16. BAYLISS et STARLING. — *Journal of physiology*, t. xxx, n° 1, p. 30, 1903.

17. BECHN et GREEN. — Etude de la localisation des anticorps dans les humeurs de l'organisme normal et immunisé. *Journ. of inf. disease*, t. VII, 15 janv. 1910, p. 127.
18. BECKER (Georg). — Der antitrypsingehalt des mütterlichen und Kindlichen Blutes. *Berl. Klin. Woch.* 1909.
19. — Der antitrypsingehalt des Blutes in der gynécologie. *Münch. med. Woch.* 6 juillet 1909, p. 1363.
20. BEEBE. — The chemistry of malignant growths. *American journal of physiology*, XII, 167-172, 1904. XIII, 341-349, 1905.
22. — *Proceed of the N. Y. Pathol. Soc.* 1904.
23. BERGELL et LIPPMANN. — Über die in der Placenta enthaltenen Fermente. *Münch. med. Woch.*, LI, 2211, 1905.
24. BERGELL et DORPINGHAUS. — Zur chemie der Krebsgeschwülste. *Deutsche med. Woch.*, XXXV, 1426, 7 sept. 1905.
25. BERGMANN. — *Zeitschr. f. experim. Pathol.*, 3, 401, 1906.
26. — Reaktion von Brieger. *Berl. med. Gesellsch.*, séance 1^{re} juillet 1908.
27. — Die Klinische Bedeutung der tryptischen Fermente und ihrer antikörper. *Med. Klinik*, n° 2, 3 janvier 1909.
28. BERGMANN et BAMBERG. — Zur Bedeutung des antitrypsins im Blute. *Berl. Kl. Woch.*, 1396, 27 juillet 1908.
29. BERGMANN et MEYER. — Ueber die Klinische Bedeutung der antitrypsinbestimmung. *Berl. Kl. Woch.*, n° 37, 1673, 1908.
30. BERNARD (Claude). — Leçons de physiol. exper., t. II, p. 445, 1856.
31. BIERRY. — Recherches sur les ferments de l'embryon. C. r. Biol. séance du 15 déc. 1900, p. 1081.
32. BIERRY et V. HENRI. — Action du suc pancréatique sur le lait. C. r. Biol., 7 juin 1902.
33. BITTORF. — *D. archiv. f. Klin. med.*, Bd. 91.
34. BLUMENTHAL. — Die chemischen vorgänge bei der Krebskrankheit. Ergebnisse der exper. Pathologie und Therapie, I, 63, 102, 1907.
35. — Die chemische abartung der zellen beim Krebs. (Internat. konf. f. Krebs. Heidelberg, 1901).
36. BLUMENTHAL et WOLFF. — Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülste. *Mediz. Kl.* n° 5, 1905.
37. BRAUNSTEIN. — Sur la signification de l'antitrypsine, particulièrement dans les maladies cancéreuses. *Deutsche med. Woch.*, 1^{re} avril 1909.
38. BRAUNSTEIN et KEPINOW. — Nouvelles recherches sur la réalité de la formation de l'antitrypsine dans l'organisme. *Bioch. Zeitsch.*, t. XXVIII, 23 juillet 1910, p. 169-173.
39. BRENNER. — *Deutsche med. Woch.*, 1909, n° 9.
40. BRETON. — Sur le rôle kinasique des microbes normaux de l'intestin, particulièrement chez l'enfant. C. r. Soc. Biol., séance 9 janv. 1904.
41. BRIEGER. — *Berl. Kl. Woch.*, 1910, n° 7.
42. BRIEGER et TREBING. — Du pouvoir antitryptique du sérum humain en particulier chez les malades atteints de cancer. *Berl. Kl. Woch.* n° 22, 1041-1044, 1^{re} juin 1908.

43. — Nouvelles recherches sur le pouvoir antitryptique du sang, notamment chez les cancéreux. *Berl. Kl. Woch.*, n° 29, 1349-1351, 21 juillet 1908.
44. — Ueber die Kachexiereaction. *Berl. Kl. Woch.*, 2260, 1908.
45. BUXTON. — Enzymes in Tumors. *Journ. of medic. Research.*, t. ix, mai 1903, p. 356-372.
46. CAMUS et GLEY. — Action du sérum sanguin sur quelques ferments digestifs. *C. r. Biol.* p. 825, 31 juillet 1897.
47. — Action du sérum sanguin et des solutions de propeptones sur quelques ferments digestifs. *Arch. de physiol.*, 5^e série, t. ix, p. 764, 1897.
48. — Sur la sécrétion pancréatique active. *C. r. Biol.*, 12 juillet 1902.
49. CARPI. — Le pouvoir antitryptique de sérum sanguin. *Bioch. Ter. Sper.*, fasc. 9, 1910.
50. CHARRIN et GOUPIL. — Les ferments du placenta. *C. r. Acad. des Sciences*, p. 591-597, 5 mars 1906.
51. CIUCA et JONESCU-MIHAIESTI. — Apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum de lapins vaccinés contre la trypsine. *Réun. biol. de Bucarest, C. r. Biol.*, 1908.
52. CLERC. — Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. Th. Paris 1902.
53. COBLINER. — Ueber das antitrypsin. — *Biochem. Zeitsch.* t. xxv, p. 494-504, 1910.
54. CORDIER. — De l'influence des sels neutres sur la digestion tryptique des albuminoïdes. Th. Paris 1909.
55. DASTRE et STASSANO. — Antikinese des macérations d'ascaris et de tænia. *C. r. Soc. Biologie*, t. LV, 24 janvier. 1903.
56. — Les facteurs de la digestion pancréatique. Suc pancréatique. Kinase et trypsine. Antikinese. *Archives int. de physiol.* 1-86, 1904.
57. — Sur la question de savoir s'il y a pour le mélange pancréatique actif un optimum ou un seuil. *C. r. Biol.* Séance du 7 mars 1903.
58. DELEZENNE. — Sur la distribution et l'origine de l'entérokinase. *C. r. Biol.* 8 mars 1902.
59. — Les kinases leucocytaires et la digestion de la fibrine par les sucs pancréatiques inactifs. *C. r. Biol.* 24 mai 1902.
60. — Les kinases microbiennes. Leur action sur le pouvoir digestif du suc pancréatique vis-à-vis de l'albumine. *C. R. Biol.* p. 893, juin 1902.
61. — Sur l'action protéolytique des sucs pancréatiques de pilocarpine. *C. r. Biol.*, 12 juillet 1902.
62. — Sur les différents procédés permettant de mettre en évidence la kinase leucocytaire. *C. r. Biol.*, 12 juillet 1902.
63. — Sur l'action antikinastique du sérum sanguin. *C. r. Biol.*, 24 janvier 1903.
64. — Action du suc pancréatique et du suc intestinal sur les hématies. *C. r. Biol.*, 13 février 1903.

65. — A propos de l'action antikinase du sérum sanguin. *C. r. Biol.*, 24 juillet 1903.
66. — Nouvelles observations sur l'action kinasique de la fibrine. *C. r. Biol.*, 30 janvier 1904.
67. — The acceleration of the action of the pancreatic juice by the salts of calcium. *Brit. med. J.*, London, II-1785, 1906.
68. DELEZENNE et FROUIN. — Inactivité du suc pancréatique. *C. r. Biol.*, juin 1902.
69. — Nouvelles observations sur la sécrétion physiologique du pancréas. Le suc pancréatique des bovidés. *C. r. Biol.*, 10 avril 1903.
70. DELEZENNE et POZERSKI. — Action du sérum sanguin sur la gélatine en présence du chloroforme. *C. r. Biol.*, 7 mars 1903.
71. — Action protéolytique et kinasique du sérum sanguin préalablement traité par le chloroforme. *C. r. Biol.*, 30 mai 1903.
72. — Action empêchante de l'ovalbumine crue sur la digestion tryptique de l'ovalbumine coagulée. *C. r. Biol.*, 11 juillet 1903.
73. DOCHEZ. — Proteolytic enzymes and antienzymes of normal and pathological cerebrospinal fluids. *Journ. of exper. medicine* t. XI, sept. 1909, p. 718-742.
74. EISNER. — Recherches sur la propriété antifermentative et surtout antitryptique du sérum sanguin. *Zeitsch. für Immunitätsforschung*, n° 5, p. 650-675, 11 mars 1909.
75. EPPENSTEIN. — Ueber das proteolytische ferment der Leukozyten, insbesondere bei der Leukämie, und die Hemmende Wirkung des Blutserum. *Münch. med. Woch.* 6 nov. 1906, p. 2192-94.
76. ERBEN. — *Zeitsch. für Heilkunde*, 1903, Bd. 24.
77. — Ueber das proteolytische ferment der Leukozyten und die autolyse normalen menschenblütes. *Münch. mediz. woch.*, t. LIII, 25 déc. 1906., p. 2567.
78. — Ueber das proteolytische ferment des Leukozyten. *Zentralblatt f. innere medicin.* Leipz. 1907. xxviii.
79. EVE. — A clinical method of measuring the antitryptic index. *Brit. med. Journ.* 25 juin 1910, p. 1540.
80. FALK et KOLIER. — Ueber fermente im menschlichen Harne (Sur les ferments de l'urine humaine. *Zeitsch. für klinische medicin* LXVIII, 156-172, 1909.
81. FERMI. — *Centralblatt für physiol.*, 1894.
82. — Sul potere triptofissatore ed antitriptico di varil tessuti ed albuminoidi animali (in memoria). *Archivio di farmacologia sperimentale e scienze affini*, VIII, 407-414, 1909.
83. FERMI et PERNOSSI. — *Zeitsch. für Hygiene*, Bd. 43.
84. FIESSINGER et P. L. MARIE. — A propos d'un cas de leucémie myélogène à forme hémorragique. *Tribune médicale*, 16 janvier 1909.
85. — Les ferments protéolytiques des leucocytes dans les exsudats. *C. r. Biol.* 29 mai 1909, p. 865.
86. — Les ferments des leucocytes dans les exsudats des séreuses. Le

- zymodiagnostic. *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, Séance du 28 mai 1909.
87. — Le ferment protéolytique des leucocytes dans les méningites aiguës à méningocoques. *C. r. Biol.*, 5 juin 1909, p. 915.
88. — Protéase et lipase des leucocytes. *Arch. mal. cœur. Vaisseaux et Sang.* oct. 1909.
89. — Le ferment protéolytique des leucocytes. *Journ. de phys. et p. générales*. 15 juillet 1909.
90. FIESSINGER et BAUFLE. — Contribution à l'étude de la crise pneumonique. Rôle des ferments leucocytaires dans la résolution de l'exsudat pneumonique. *Revue de Médecine*, 10 avril 1910.
91. FINZI (Guido). — Sul potere antitryptico del siero nelle diverse specie animali. *Archivio di fisiologia*, vi, 547-550. 1909.
92. — Propriétés antitryptiques du sérum d'animaux domestiques. *C. r. Biol.* 19 juin 1910.
93. — Recherches sur le sérum d'animaux atteints de tuberculose et d'entérite chronique. *C. r. Soc. Biol.*, séance 2 juillet 1910.
94. — Recherches sur le sérum des moutons infectés par le bacille de Preiz-Nocard et des chevaux cachectiques. Remarques sur les propriétés de certains sérums pathologiques. *C. r. Biol.* Séance du 9 juillet 1910.
95. FUERSTENBERG et TREBING. — De la réaction de la syphilis dans ses rapports avec le pouvoir antitryptique du sang humain. *Berl. Klin. Woch.* 19 juillet 1909, p. 1357-1359.
96. FURST (Valentin). — Zur Kenntnis die antitryptischen Wirkung des Blutserum (Contribution à la connaissance de l'action antitryptique du sérum sanguin). *Berliner Klinische Woch.*, 11 janvier 1909.
97. FÜRTH et SCHÜTZ. — Influence de la bile sur les ferments lipolytique et protéolytique du pancréas. *Beiträge Z. chemisch. Physiol.* t. ix oct. 1906.
98. FÜRTH et SCHWARTZ — Influence d'injections intrapéritonéales de trypsine et de tissu pancréatique sur l'élimination azotée et la destruction des matières protéiques. *Biochem Zeitsch.* t. xx, 3 sept. 1909, p. 384-400.
99. GEHRIG. — Ueber Fermente im Harn. *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, xxxviii, 38-85, 1885.
100. GEWIN. — Pepsin und chymosin. *Zeits. physiol. chemie.*, t. liv, déc. 1907, p. 32-79.
101. GIRARD-MANGIN (Mme). — Les poisons cancéreux. Th. Paris 1909.
102. GLAESSNER. — Ueber die antitryptische wirkung des Blutes. *Beitrag. z. chem. Physiol.*, t. iv, mai 1903, p. 79-86.
- Ueber menschliche Pankreas-sekretion, *Soc. médecine interne de Berlin* (résumée dans *Munch. med. Woch.*, 1903, n° 11).
103. GLEY. — *Tr. élémentaire de physiologie*. 2^e éd. 1910.
104. GRAFENBERG. — La richesse en antitrypsine du sérum maternel pendant la grossesse. *Munch. med. Woch.*, 6 avril 1909.
105. HAHN. — *Berl. Klin. Woch.*, 7 juin 1897.

106. HAMBURGER et HEKMA. — Le suc intestinal de l'homme. *Journ. phys. et p. gén.*, 1902, p. 812
107. HAUFFBAUER. — Die Grundzüge einer antifermentbehandlung des carcinoms. *Berl. Kl. Woch.*, 27 juillet 1908, p. 1389.
108. HAUFFBAUER et HENKE. — Ueber der Einfluss antitryptisches Körper auf Mäusecarcinome, *Zeitsch. f. Krebsforschung*, 1909, vii, p. 635.
109. HEDIN. — Sur divers paralysants de la sécrétion tryptique. *Zeitsch. f. physiol. chem.*, juin 1907.
110. HENRI (Victor). — Etat actuel de nos connaissances sur le mécanisme de l'immunité. *Sem. med.*, 4 sept. 1907.
111. HENRI (Victor) et A. MEYER. — L'état actuel de nos connaissances sur les colloïdes. *Rev. gén. des Sc. pures et appliquées.*, 30 nov., 15 déc., 30 déc. 1904.
112. HERZFELD. — Beitrag zur Briegerschen reaktion. *Berl. Klin. Woch.*, 1908, n° 49..
113. HORT. — The value of the antitryptic index in the diagnosis of malignant disease. *The British med. Journal*, 1909, p. 666-976.
114. — Com. 77° congrès de Brit. med. assoc. Anal. in *Lancet*, 1909, i, p. 539.
115. ISCOVESCO. — Etude sur les colloïdes de l'organisme. *C. r. Biol.*, 1906-1907.
116. — De l'importance des métaux colloïdaux en biologie et en thérapeutique. Comm. congrès de médecine de Paris, octobre 1907.
117. JACOBY. — Zur Frage der Spezifischen Wirkung der intrazellulären Fermente. *Beitr. z. chem. physiol. und pathol.*, iii, 1903, 116.
118. — Etude sur les ferments et les antiferments. *Biochem. Zeitschr. Berl.* 1906, n, 247-250, 1907, iv, 21-24. 471-484.
119. JAVILLIER. — Les ferments protéolytiques. Etude clinique et pharmacotechnique, 1909.
120. JOCHMANN. — Zur Bedeutung des proteolytischen Leukozytenferments *Virchow's archiv.* 194, Bd. 211, p. 312.
121. — De la valeur du titre antitryptique du sérum humain au point de vue du diagnostic et du pronostic. *Deutsche mediz. Woch.*, 28 oct. 1909, p. 1869-1872.
122. JOCHMANN et KANTOROWITZ. — Zur Kenntnis der antifermente im menschlichen Blutserum. *Münch. med. Woch.*, 7 avril 1908, n° 14, p. 728.
123. — Ueber antitrypsine (antipankreastrypsin und antileukozytenferment) und antipepsine im menschlichen Blutserum. *Zeits. f. Klin.med.* t. LXVI, fasc. 1 et 2, p. 153, 1908.
124. JOCHMANN et LOCKEMANN. — Préparation et propriétés du ferment protéolytique des leucocytes. *Beitr. z. chem. physiol.*, t. XI, p. 449-457.
125. JOCHMANN et MULLER. — Weitere Ergebnisse unserer Methode zum nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. *Münch. med. Woch.*, n° 41, p. 2002, 9 oct. 1906.

126. JOCHMANN et ZIEGLER. — Ueber das Leukozytenferment in Milz-Lymphdrüsen und Knochenmark bei Leukämie und Pseudoleukämie. *Münch. med. Woch.*, p. 2093, 95, 23 oct. 1906.
127. JOURGENSOHN. — De l'antitrypsine du sérum sanguin et de son rapport avec la leucocytose. *Rousskij vratch.*, t. ix, p. 377.
128. KANTOROWICZ. — Bakterien-antifermente und Bakteriolyse. *Münch. med. Woch.* t. LVI, 4 mai 1909, p. 897.
129. — Ferment und antifermentbehandlung eitriger Prozesse, *Münch. Medizin Woch.* 13 juillet 1909.
130. KAWASHIMA. — L'action des dissolvants et d'autres réactifs sur les anticorps du sérum sanguin. *Biochem. Zeisch.* t. xxiii, 24 déc. 1909, p. 186-192.
131. KLIENEBERGER et H. SCHOLTZ. — Ueber die Beeinflussung des proteolytischen Leukozytenferments durch menschliche Blutsera und über die diagnostische Bedeutung solcher antifermentwirkungen. *Deutsch arch. f. klinische mediz.* Bd. 93. 3 et 4 Heft 1908.
132. KLOTZ (de Breslau). — Sur le traitement des processus de suppuration par l'antiferment chez le nourrisson. *Berl. kl. Woch.*, n° 42, 18 oct. p. 1877 à 1879, 1909.
133. KLUG (de Berlin). — Sur les variations du pouvoir antitryptique du sang humain pendant le cours des maladies. *Berl. Kl. Woch.* 1909, n° 50
134. KOLACZEK et MÜLLER. — *Deutsch med. Woch.* 1908., n° 14.
Münch. med. Woch., 1907, n° 7.
135. KRAUSS et SCHIFFMANN. — Sur l'origine des anticorps. Précipitines et agglutinines. *Ann. Inst. Pasteur*, t. xx, mars 1906, p. 226-239.
136. LANDOIS. — Die Blutveränderungen bei den bösartigen geschwülsten Baradulin. *Russky Vratch.* 1908.
137. — Recherches sur l'indice antitryptique du sang dans les tumeurs malignes et les maladies septiques. *Berl. Kl. Woch.* 8 mars 1909.
138. LANDSTEINER. — *Centralbl. für Bacteriol.* 1900. t. xvii, 1905, t. xviii
139. LARGUIER DES BANCELS. — Activation du suc pancréatique pur sous l'influence combinée des électrolytes et des colloïdes. *C. r. Biol.*, 8 juillet 1905, p. 130.
140. LAUNOY. — Diapédèse et sécrétion pancréatique externe. *C. r. Soc. biol.*, 1904, 13 février.
141. — L'autolyse aseptique du foie dans le sérum sanguin. *C. r. Biol.* 24 nov, 1906.
142. — L'autolyse des organes et les ferments endocellulaires. *Bull. Inst Pasteur*, 15 et 30 avril 1908.
143. — Sur le pouvoir antitryptique du sérum des chiens cancéreux. *C. r. Biol.* 12 juin 1909. p. 975.
144. — Antagonisme du serum sanguin et des ferments protéolytiques. *Bull. Inst. Past.*, 15 avril 1911.
145. LEBER. — Die Entstehung der Entzündung; Leipzig, mai 1891.
146. LÖPPER ET ESMONET. — Influence des tissus sur quelques ferments digestifs (pepsine et pancréatine). *C. r. Biol.*, 16 mai 1908 p. 850.

147. — La résorption digestive des ferments peptique et pancréatique et son action sur le sang. *C. r. Biol.* 30 mai 1908, p. 939.
148. — La résorption intestinale du ferment peptique et pancréatique. Son action sur la nutrition générale. *C. r. Biol.* 6 juin 1908 p. 996.
149. — La pancréatinisation intense dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Congrès français de médecine*. Paris, 13 au 15 octobre 1910. *Bulletin médical*, 3 décembre 1910.
150. LÖPER ET FICAI. — Sur l'origine pancréatique de l'amylase sanguine et sa résorption dans l'intestin. *C. r. Biol.* 27 juillet 1907, p. 266.
151. LUST. — Au sujet de la substance antiprotéolytique du sérum sanguin des nourrissons malades et sains. *Münch. med. Woch.* n° 40, 5 oct. 1909.
152. MALFITANO. — Sur le pouvoir albuminolytique et gélatinolytique des mélanges de protéase charbonneuse et de suc pancréatique. *Biol.* 17 juillet 1903 p. 964.
153. MANDELBAUM. — Méthodes nouvelles pour démontrer la présence des ferments protéolytiques et de leurs antiferments. *Münchener-med. Woch.* 26 octobre 1909.
154. MARCUS. — *Bert. Klin. Woch.* 6 avril 1908, n° 14.
— Beitrag zur antifermentwirkung des menschlichen Blutes.
155. — Verbessertes verfahren zur Bestimmung der antitryptischen kraft des Blutes. *Bert. Klin. Woch.* n° 4, 23 janvier 1909.
156. MAYS. — Contribution à l'étude de l'action de la trypsine. *Zeitsch. f. physiol. chemie*, t. XXXVIII, p. 428-518.
157. MELLO (Ugo). — Quelques recherches sur les chevaux atteints de tumeurs malignes. *Rec. med. vétér.* 1909, p. 563-567.
158. MENETRIER. — Le Cancer, 1908.
159. MENETRIER ET STÉVENIN. — Un cas de cancer de l'estomac à forme anémique avec pouvoir antitryptique normal. *Bull. de l'assoc. fr. pour l'étude du cancer*. Séance 18 juillet, 1910, p. 308.
160. MESNIL. — Action empêchante des sérums pour la protéase des Actinies. *Ann. Inst. Past.* t. XV. 1901.
161. MESNIL ET MOUTON. — Sur l'action antiprotéolytique comparée des divers sérums sur l'amylodiastase et quelques diastases voisines. *Soc. Biol.* 24 Juillet 1903.
162. METCHNIKOFF. — Immunité. *Bull. de l'Inst. Pasteur.* 15 juillet 1909.
163. MEYER (Kurt). — L'action antitryptique du sérum sanguin et ses relations avec le métabolisme des albumines. *Bert. Kl. Woch.* 7 juin 1909.
164. — Ueber trypsin und antitrypsin. *Biochem. Zeitsch.* t. XXIII 15 déc. 1909.
165. MILHIT. — Les opsonines. Etude physico-chimique et biologique. Th. de Paris, 1909.
166. MORAT ET DOYON. — *Traité de physiol.* 1900.
167. MÜLLER. — Ueber das verhalten proteolytischen Leukozytenferments

- und seine antiferments in der normalen und krankhaften ausscheidungen des menschlichen körpers. *Deutsch. archiv. f. Klinische Medizin.* Bd 91, 3 und 4 Heft 1907 et Bd. 92, 3 und 4 Heft 1908.
168. MÜLLER et JOCHMANN. — Ueber eine einfache methode zum nachweis proteolytischer fermentwirkung. *Münch. med. Woch.* 13 et 17 juill. 1906. p. 1393-95.
169. — Ueber proteolytische fermentwirkungen der Leukozyten. *Münch. med. Woch.* 13 juill. 1906, p. 1507-10.
170. — Weitere ergebnisse unserer methode zum nachweis proteolytischen Fermentwirkungen. *Münch. med. Woch.* 9 oct. 1906, p. 2002.
171. — Kongress. für inn. mediz. zu Wiesbaden, 17 avril, 1907.
172. MÜLLER et KOLACZEK. — Weitere Beiträge zur Kenntnis des proteolytischen Leukozyten fermentes und seines antifermentes. *Münch. med. Woch.* 1907, 19 févr. n° 8 p. 355.
173. OPIE. — Enzymes and antienzymes of inflammation exsudates. *Journ. of exper. medicine*, t. VII, p. 316-334, 1905.
174. — Présence dans la moelle des os de diastases ressemblant à celles des leucocytes. *Journ. of exper. med.* t. VII, p. 759-768, 1905.
175. — Diastases et phagocytes des exsudats inflammatoires. *Journ. of exper. med.* t. VIII, 3 mai 1906.
176. — Action protéolytique dans l'abcès. *Journ. of exp. med.* t. VIII, août 1906.
177. OPIE et BARKER. — Leucoprotease and antileucoprotease of mammals and of birds. *Journ. of exper. med.* t. IX, mars 1907.
178. — Enzyme of tuberculous tissue. *Journ. of exper. med.* t. X, p. 645-665, 1908.
179. OPPENHEIMER. — Die fermente und ihre Wirkungen. *Vogel*, Leipzig, 3^e éd. 1909.
180. OPPENHEIMER et ARON. — Le sérum naturel vis à vis de la digestion tryptique. *Berl. Z. chem. physiol.* t. IV. 1903. p. 279 299.
181. PAWLOW. — Le travail des glandes digestives. Trad. fr. 1901.
182. PETRY. — Ein Beitrag zur chemie maligner Geschwülste. *Zeitschr. für phys. chemie* XXVII. 1899. p. 378 et *Beitraege z. chem. Physiol. und path.* II. 1894.
183. — Hofmeister Beitrag. 1902 (*anal. in Centralbl. f. path. anat.* 1902).
184. — Hope-Seyler *Zeitschrift. f. physiol. chemie.* Bd 27. (*anat. in Centralbl. f. allg. Path. u. path. anat.* 1900.)
185. PFIEFFER. — Ueber autolyse leukämischen und Leukozytotischen Blutes. *Wien. Klin. Woch.* t. XIX 18 oct. 1906, p. 1249-52.
186. POGGENPOHL. — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin et sa valeur diagnostique chez les cancéreux. *Arch. méd. exp. et anat. path.* nov. 1909.
187. POZERSKI. — Sur le calcium du suc pancréatique. *C. R. Biol.* p. 505. 1908.
188. PRETI (de Pavie). — Existence et spécificité des antidiastases immunisantes. *Bioch. Zeitsch.* t IV. 1907.

189. PUGLIESI et COGGI. — *Bullettino d. Scienz. méd.* 1897.
190. REUSS. — De la teneur en antitrypsine du sérum chez le nourrisson. *Wien. Klin. Woch.* t. XXII. 26 avril 1909, p. 1171.
191. RICHT (Ch.). — Des ferments protéolytiques et de l'autolyse du foie. *C. R. Biol* 23 mai 1903.
192. ROGEE. — The antitryptic contents of Blood serum in malignant disease. *The Archives Int. med.* 219. 1909.
193. ROEDER. — Recherches expérimentales sur l'influence des températures sur le pouvoir digestif des sucs gastrique et pancréatique. *Biochem. Zeitschr.* T. XXIV. 5 avril 1910 p. 496. 520.
194. J. CH. ROUX et SAVIGNAC. — Le pouvoir antitryptique du sérum sanguin dans les cancers de l'appareil digestif. *Archives des mal. de l'app. dig. et de la nutrition.* décembre 1910.
195. SALKOWSKI. — Ueber die eiweiss fallendes wirkung des chloroforms. *Zeits. f. phys. chemie.* 1901. p. 329. 338.
196. SAVARÉ. — Zur kenntniss der fermente der Placenta. *Hofm. beitr.* IX. 141. 1907.
197. SAWITSCH. — La question de l'identité des diastases présurantes et protéolytiques. *Zeits. f. physiol. chemie.* LV. mars 1908 p. 84. 106.
198. SCHORLEMMER et SELTER. — Contribution au diagnostic des cancers et tumeurs de l'abdomen envisagé surtout au point de vue de la réaction de Brieger et celle de la caséine. *Zeitschr. f. klinische medicin* LXIX. 153. 206. 1909.
199. SCHUMM. — Sur un ferment protéolytique du sang dans la leucémie myéloïde. *Beitr. z. chem. physiol.* T. IV. 1903. p. 442. 452.
200. SCHULTZ, WERNER et CHIAROLANZA. — Untersuchungen über das proteolytische antiferment. *Deutsch. med. Woch.* 1908. n. 30.
201. SCHUTZE et BERGELL. — Zur Kenntnis der antiferments. *Zisch. F. Klin. med.* Berl. 1907. LXI. 366. 373.
202. SCHWARZ (Oswald). — De la nature de l'antitrypsine et du mécanisme de son action. *Wien. Klin. Woch.* 19 août 1909, n. 33 p. 1151.
203. SELLIER. — Action antiprotéolytique du sérum sanguin des animaux inférieurs. (Poissons et quelques types d'invertébrés). *Réunion biol. de Bordeaux.* 5 Déc. 1905. *C. r. Soc. biol.* p. 628-630.
204. SIMON. — Contribution à l'étude de l'appareil lymphoïde de l'intestin. Th. Paris, 1904.
205. SIMON et STASSANO. — Du rôle des leucocytes éosinophiles dans la sécrétion de l'entérokinase. *C. r. Soc. Biol.* LV. 28 nov. 1903, p. 1501-1503.
206. STERN et EPPENSTEIN. — Ueber fermentwirkung von Leukozyten. *Sitz der schles. gesellsch. f. vaterl. kultur* 29 juin 1906. (*in Münch. med. Woch.* 1906) p. 1552
207. — Ueber das proteolytische ferment der Leukozyten, insbesondere bei der leukæmie, und die hemmende wirkung des blutserums. *Münch. med. Woch.* 6 nov. 1906, p. 2192-94.
208. STOEDEL. — Les colloïdes en biologie et en thérapeutique. Th. Paris, 1908.

209. THOMAS. — Les diastases. Méthodes de recherches, procédés d'étude. *Bull. Inst. Pasteur* 30 janv. 1909.
210. THOMAS (Joseph). — Etude comparative des activités amylolytique stéapsique et protéolytique des extraits de tissus normaux et de tumeurs. Com. au II^e Congrès Intern. pour l'étude du cancer. 1910.
211. TIXIER et Jean TROISIER. — La forme ictérique de la leucémie myéloïde. *Gaz. des hôpitaux*. 1^{er} février 1910.
212. YOSHIMOTO. — Contribution à l'étude chimique des cancers. *Biochem. Zeitsch.* t. xxii, 17 nov. 1909, p. 299-308.
213. ZUNZ. — Recherches sur l'activation du suc pancréatique par les sels. *Ann. Soc. Roy. Sc. med. et nat. de Belgique*. 1907, p. 63-273.
214. WANSEY BAYLY (Hugh). The diagnostic of malignant disease by means of the antitryptic index. *British medical journal*. 23 oct. 1909. 1220.
215. WEIL (Richard), de New-York. — The antitryptic power of cancer Sera. *The journal of the americ. association* vol. 52 p. 407.
216. — An experimental study of the antitryptic activity of human serum. *The archives of Internal medicine* (Chicago). 15 february 1910.
217. WEIL ET BRAUN. — Peut-on mettre des anticorps en évidence dans les cellules des organes. *Biochem. Zeitschr.* 7 mai 1909 t. XVII. p. 337-342.
218. WEINBERG. — Recherches des substances antitryptiques dans le sérum des porteurs de Kyste hydatique. *C. r. Biol.*, 23 oct. 1909.
219. — Hémodiagnostic du cancer, 2^e confér. Internat. pour l'étude du cancer. 1^{er} au 5 octobre 1910.
220. WEINBERG et LAROCHE. — Recherche des substances antitryptiques dans les liquides organiques. *C. r. Biol.*, 23 oct. 1909.
221. WEINBERG et UGO MELLO. — Indice antitryptique dans les tumeurs malignes. *C. r. Biol.* 30 oct. 1909.
222. — Quelques recherches sur le sérum des cancéreux. *Bull. de l'assoc. fr. pour l'étude du cancer*. p. 43, 1910.
223. WEINLAND. — Ueber antifermente. *Zeitsch. f. biol.* t. XLIV, 1902, pp. 1-16, pp. 45-61.
224. WELSCH. — Le rôle antitryptique de la cellule hépatique. *Arch. Int. de physiol.* 1908, vol. vii, fasc. 2.
225. WIDAL et POGGENPOHL. — Propriété antitryptique du sérum sanguin et sa valeur diagnostique. *Acad. de Médecine*, 29 juin 1909.
226. WIENS. — Untersuchungen über die Beinflussung des proteolytischen Leukocytenferments durch das antiferments des Blutes. *Deutsch. arch. f. Klin. med.* xci, 436-458, 1907.
227. — *Münch. med. Woch.*, n° 53, 1907.
228. — *Zentrablatt für Inn. mediz.* n° 31. 1908.
229. WIENS et MÜLLER. — Über die Beinflussung des proteolytischen Leucozytenfermentes durch das Blutserum verschiedener wirbeltierklassen. *Centralbl. f. innere medicin.* n° 38, 1907.
230. WIENS et SCHLECHT. — La réaction de l'antiferment du sang humain. *Deutsch. Archiv für klin. med.* 28 août 1909.

231. WINOGRADOW.— Die antitryptische Reaktion des blutserum bei karzinoms. *Mediziniskoe iobzrenye*, 1909, n° 12.
232. WOHLGEMUTH. — Zur frage der aktivierung des tryptischen ferments in menschlichen körper vorläufige mitteilung. *Biochem Zeitsch.* 1900, II, 264-270.
233. WOLF. — Ein Beitrag zur chemie des Carcinoms. *Zeitschr. f. krebsforschung*, 1905.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — Historique.	12
CHAPITRE II. — Techniques.	16
Sérum à examiner.	17
Agent protéolytique.	
Substance digérée.	22
CHAPITRE III. — Variations physiologiques du pouvoir antitryptique du sérum.	42
I. — Pouvoir antitryptique du sérum de l'homme et des ani- maux.	
II. — Variations dans les conditions physiologiques.	47
Période digestive. Age	
Grossesse. Accouchement.	
CHAPITRE IV. — Variations du pouvoir antitryptique du sérum au cours des processus pathologiques.	50
I. — Affections des viscères et appareils.	53
Maladies de la nutrition. Cachexie. Inanition.	
Diabète	55
Affections de l'appareil respiratoire.	
Affections de l'appareil circulatoire.	57
Cœur et vaisseaux.	58
Sang	
Affections des glandes vasculaires sanguines.	60
Affections de l'appareil digestif.	63
Affections du foie	64
Affections des reins.	65
Affections du système nerveux.	67
II. — Intoxications.	69
III. — Infections.	71
Maladies infectieuses aiguës.	
Infections aiguës localisées/non suppuratives.	80
Suppurations	85
Maladies infectieuses chroniques.	87
Maladies dues à des parasites végétaux ou animaux.	93
Maladies infectieuses des animaux.	

	Pages.
IV. — Cancer.	96
Variations du pouvoir antitryptique chez les nourrissons.	
Résumé des résultats obtenus.	119
CHAPITRE V. — Recherche du pouvoir antitryptique dans les liqui-	110
des organiques et les tissus.	127
CHAPITRE VI. — Nature biologique et mode d'action.	135
CHAPITRE VII. — Les antigènes.	147
I. — Trypsine pancréatique.	
II. — Ferments protéolytiques des tissus et des organes	153
III. — Ferments protéolytiques du placenta.	167
IV. — Ferments protéolytiques du tissu cancéreux.	
V. — Glande thyroïde.	174
VI. — Ferments protéolytiques du sérum, de l'urine, du lait.	
VII. — Ferments protéolytiques des leucocytes.	180
CHAPITRE VIII. — Spécificité de l'antiferment et rapport avec les	
autres propriétés du sérum.	201
CHAPITRE IX. — Nature physico-chimique de l'antitrypsine.	210
CHAPITRE X. — Origine de l'antitrypsine.	224
CHAPITRE XI. — Rôle du pouvoir antitryptique. Action pathogène	
de la trypsine.	232
CHAPITRE XII. — Valeur diagnostique et pronostique de la réaction.	242
CHAPITRE XIII. — Applications thérapeutiques.	250
CONCLUSIONS.	255
BIBLIOGRAPHIE.	259

